UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 75

PRODUCTION EXPÉRIMENTALE D'UNE HYPOTROPHIE FŒTALE PAR ACTION DE L'OXYGÈNE HYPERBARE SUR LA LAPINE GRAVIDE

Travail de la Clinique Obstétricale (Professeur A. Pontonnier)
du service d'Anesthésie-Réanimation (Prof. L. Lareng) ; du service d'Histologie (Prof. Ch. Bîmes)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

par

Christian LAFORGUE
Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury :

MM.	A. PONTONNIER	Président
	L. LARENG	Assesseurs
	G. ESPAGNO	
	M. MONROZIES	
	A. GUILHEM	Suppléant
	G. PONTONNIER	

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ
Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)
22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 75

PRODUCTION EXPÉRIMENTALE D'UNE HYPOTROPHIE FŒTALE PAR ACTION DE L'OXYGÈNE HYPERBARE SUR LA LAPINE GRAVIDE

Travail de la Clinique Obstétricale (Professeur A. Pontonnier)
du service d'Anesthésie-Réanimation (Prof. L. Lareng) ; du service d'Histologie (Prof. Ch. Bîmes)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

par

Christian LAFORGUE
Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	A. PONTONNIER	Président
	L. LARENG	Assesseurs
	G. ESPAGNO	
	M. MONROZIES	
	A. GUILHEM	Suppléant
	G. PONTONNIER	

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ
Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)
22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE
DE
TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	Monsieur LAZORTHES
Assesseur (Médecine)	Monsieur MONNIER
Assesseur (Pharmacie)	Monsieur BREUILLAUD
Doyens honoraires	MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER
Professeurs honoraires	MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MORAL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT.

-:-:-:-:-:-:-

SECTION MEDECINE

- Clinique médicale et cardiologique	MM. MERIEL
- Clinique médicale sud	GADRAT
- Clinique chirurgicale	N ...
- Clinique Chirurgicale et Gynécologie	FABRE Pierre
- Clinique chirurgicale et du cancer	GRIMOUD
- Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
- Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
- Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
- Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
- Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
- Clinique des maladies infectieuses	N ...
- Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
- Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
- Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES
- Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
- Clinique obstétricale	PONTONNIER
- Clinique odonto-stomatologique	CADENAT

- Clinique ophtalmologique	MM. N ...
- Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
- Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
- Clinique rhumatologique	RUFFIE René
- Accouchement et obstétricie sociale	JAHIER
- Anatomie	BASTIDE
- Anatomie appliquée	POULHES
- Anatomie pathologique	FABRE Jacques
- Anesthésie et réanimation	LARENG
- Bactériologie et virologie	Mme ENJALBERT
- Biophysique et virologie	MM. AUVERGNAT
- Biophysique médicale B	BRU
- Chimie biologique	VALDIGUIE Paul
- Electro-radiologie	MARQUES
- Embryologie générale	BROUSSY Jean
- Hématologie	RUFFIE Jacques
- Histologie	BIMES
- Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
- Hygiène et Médecine sociale	MONNIER
- Immunologie	DUCOS
- Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
- Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
- Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
- Pathologie médicale	RIBAUT
- Physiologie	LAPORTE Yves
- Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
- Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE Jacques
- Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Anatomie pathologique	MM. BOUISSOU
- Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
- Histologie et embryologie	PLANEL
- Maladies infectieuses	ARMENGAUD
- Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
- Pathologie médicale	BOULARD
- Physiologie	MONTASTRUC
- Physiologie	BESSOU
- Physique médicale	COMMANAY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- Anatomie pathologique	MM. FABRE Jean
- Bactériologie parasitologie, virologie	Mme LARENG
- Chirurgie générale	MM. VALDIGUIE Pierre
- Chirurgie générale	GEDEON

- Chirurgie générale	MM. SARRAZIN
- Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
- Electro radiologie	PONS
- Electro radiologie	ROULLEAU
- Histologie et embryologie	GUILHEM
- Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
- Ophtalmologie	DEODATI
- Pédiatrie	DALOUS
- Pneumo-phtisiologie	MIGUERES
- Neuro-chirurgie	ESPAGNO Jacques
- Médecine générale et thérapeutique	SUC
- Pédiatrie	REGNIER
- Médecine générale RIBET	

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Carcinologie	MM. ESTRADE
- Médecine générale et thérapeutique	BES
- Pathologie expérimentale	GLEIZES
- Médecine générale	ARLET Jacques

AGREGES

- Médecine générale	MM. CALAZEL
- Médecine générale	RASCOL
- Médecine générale	LE TALLEC
- Chirurgie générale	FICAT
- Chirurgie générale	GAUBERT
- Dermato et syphiligraphie	DUPRE
- Hydrologie	DENARD
- Médecine légale	GREZES-RUEFF
- Neurologie et pshychiatrie	GAYRAL
- Obstétrique	ESPAGNO Guy
- Ophtalmologie	BEC

AGREGES LIBRES

- Chirurgie générale	MM. SOUQUET
- Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

- Psychiatrie	M. LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

- Botanique et cryptogamie	MM. N ...
- Chimie et analytique	PITET
- Toxicologie, Hygiène et Hydrologie	BOURBON
- Chimie pharmaceutique	BLANC
- Microbiologie	BREUILLAUD
- Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
- Pharmacie galénique et matière médicale	STANISLAS
- Physiologie, zoologie et parasitologie pharmaceutique	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Pharmacie	M. COUTURIER
- Sciences naturelles	Mme CAUJOLLE
- Toxicologie	M. BROUSSY Georges

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- Chimie organique	MM. BERTRAND
- Zoologie	GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Botanique	Mme LASCOMBES
- Microbiologie	MM. MICHEL Georges
- Pharmacodynamie	CROS Jean
- Physiologie	DUMAS Jean-Claude
- Pharmacie galénique	ROUFFIAC Robert
- Chimie biologique	SOULA Georges
- Toxicologie	MALBOSC Robert

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal : Monsieur J. ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du I2 mai I89I)

-:-:-:-:-:-:-:-:-

A MA FEMME

avec toute ma tendresse

A MA FILLE NATHALIE

A MA MERE

bien faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance

A MA GRAND'MERE

en gage d'affection et de remerciement

A MES FRERES, SOEUR, BEAU-FRERE, BELLES-SOEURS

en témoignage de mon attachement

A MES BEAUX-PARENTS ET MADELEINE IRISSOU

avec toute mon affection

A MON ONCLE ET MA TANTE : DOCTEUR AUJALEU ET MADAME

avec toute ma reconnaissance

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur André PONTONNIER
Professeur de Clinique Obstétricale
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Externe dans votre service, vous nous avez manifesté de grandes marques de bienveillance.

Nous vous devons un enseignement clinique remarquable, nous garderons en mémoire la netteté et la rigueur de votre enseignement.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre admiration.

A Monsieur le Professeur Louis LARENG
Professeur à la Faculté

Veuillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude pour l'accueil amical que vous nous avez toujours réservé.

A Monsieur le Professeur André GUILHEM
Professeur à la Faculté

Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil bienveillant et amical.

Vous avez bien voulu prendre une part active dans l'élaboration de ce travail.

Nous vous prions de croire à notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Guy ESPAGNO
Professeur Agrégé d'Obstétrique

Nous vous remercions pour votre enseignement et pour la bienveillante sympathie que vous nous avez témoignée en toute circonstance.

A Monsieur le Professeur MONROZIES
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

En remerciement de l'excellent enseignement reçu à la Faculté et pour l'honneur que vous nous faites de siéger à notre jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Georges PONTONNIER
Assistant des Hôpitaux

Inspirateur de ce travail, cette thèse est le fruit de vos recherches.

Votre enthousiasme scientifique et votre intérêt passionné pour la recherche médicale ont rendu exaltant l'élaboration de cette thèse.

Vous nous avez suivi avec sollicitude pendant toute la durée de ce travail, en ne ménageant ni votre peine, ni votre temps.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

CHAPITRE I

G E N E R A L I T E S

Si la distinction entre nouveau-né prématuré et nouveau-né hypotrophique apparâit actuellement comme nette, elle est de découverte récente.

Pendant longtemps, tout enfant de poids inférieur à 2 kg 500 était considéré comme un prématuré ; et c'est ainsi que la plupart des études cliniques confondaient sous la même rubrique de prématurité : prématurés et hypotrophiques.

Cette confusion a nuit à la connaissance de l'important problème que constitue l'hypotrophie foetale.

La notion de pré-maturité se définit par un seul paramètre : "la durée de la gestation" ; par contre, l'hypertrophie foetale comporte, elle, deux paramètres : le développement pondéro-statural d'une part, et la durée de la gestation d'autre part.

On considère actuellement, après étude statistique, (P. GRUENWALD (I9)) qu'un nouveau-né hypotrophique est un enfant dont le poids est inférieur de deux déviations standards, par rapport aux valeurs normales pour l'âge de la gestation envisagée (tableau I)

L'étude du nouveau-né hypotrophique présente un double intérêt :

- sur le plan pratique : la fragilité du foetus dans la période péri-natale est un facteur de mortalité et de morbidité élevées,
- sur le plan théorique : l'hypotrophique pose le problème de la régulation de la croissance foetale in-utero et surtout de la souffrance foetale chronique.

o o

o

Nombre de semaines depuis la dernière menstruation	Déviations standards par rapport aux valeurs moyennes				
	- 2	- 1	valeurs moyennes	+ 1	+ 2
28	430	750	1,050	1,400	1,750
29	500	870	1,200	1,570	1,9I0
30	630	1,000	1,380	1,750	2,I20
3I	760	1,I90	1,580	1,940	2,330
32	920	1,340	1,750	2,I50	2,560
33	1,I00	1,520	1,950	2,370	2,800
34	1,290	1,720	2,I70	2,6I0	3,040
35	1,500	1,940	2,390	2,840	3,270
36	1,720	2,I50	2,6I0	3,080	3,490
37	1,940	2,370	2,830	3,300	3,700
38	2,I50	2,560	3,050	3,480	3,900
39	2,3I0	2,750	3,2I0	3,630	4,070
40	2,400	2,830	3,280	3,720	4,I70
4I	2,450	2,890	3,350	3,800	4,260
42	2,480	2,930	3,400	3,860	4,340
43	2,450	2,930	3,4I0	3,900	4,400
44 ++	2,430	2,930	3,420	3,940	4,460

enfant hypotrophique

enfant normal

Poids à la naissance en fonction de l'âge de gestation (GRUENWALD-P)(I9)

TABLEAU I

Afin d'établir un lien entre l'expérimentation animale et l'homme, il est nécessaire de rappeler succinctement les caractéristiques de l'enfant hypotrophique :

Le nouveau-né hypotrophique est, en général, grand car sa taille correspond à l'âge conceptionnel réel. Cependant, cette notion classique est discutable et discutée. Nous verrons qu'il paraît théorique de vouloir séparer l'hypotrophie staturale de l'hypotrophie pondérale. Si bien que l'on peut se demander si la grandeur de l'hypotrophique n'est pas qu'apparente, dûe à la maigreur. En effet, le nouveau-né hypotrophique est maigre et sec par absence de panicule adipeux, c'est le "foetus araignée" connu bien avant que la notion d'hypotrophie sois apparue. La tête paraît grosse, car le périmètre céphalique correspond à l'âge conceptionnel réel. La disproportion entre le corps grêle et cette grosse tête peut faire penser à l'hydrocéphalie. La peau est sèche et pâle, souvent fripée et desquamante, les ongles sont longs, les cheveux abondants et le vernix caseosa est généralement inexistant.

Le comportement de l'hypotrophique est différent de celui du prématuré, notamment sur le plan neurologique. (le système nerveux central de l'hypotrophique correspond à celui d'un enfant normal à terme, en particulier l'électro-encéphalogramme est absolument comparable). A l'opposé le système nerveux central du prématuré est immature comme le démontrent : la difficulté du déclenchement de certains réflexes l'existence fréquente de troubles de la respiration, de la déglutition et de la thermo-régulation.

Enfin, le pronostic de l'hypotrophie est assez favorable : les enfants hypotrophiques nécessitent une surveillance attentice mais peuvent être considérés comme des nouveaux-nés à terme. Cette notion classique peut, elle aussi, être discutée. En effet, le nouveau-né hypotrophique nous parait être un enfant fragilisé qui sera exposé à un danger immédiat, particulièrement redoutable : la souffrance foetale aiguë pendant l'accouchement. D'autre part, un retard de développement psycho-moteur de ces enfants a été décelé plusieurs années après par certains pédiatres.

A partir d'une étude autopsique (ayant porté sur les nouveaux-nés décédés au cours d'une série de I2.000 accouchements), P. GRUENWLAD, en I963, a définitivement séparé par des critères anatomo-pathologiques l'hypotrophique du prématuré. Si les différences sont multiples, elles prédominent au niveau du système nerveux central.

a) Tissu nerveux : Chez l'hypotrophique, le tissu nerveux semble privilégié : il paraît avoir poursuivi sa maturation et un développement pondéral sans dommage. Toutefois, des lésions cérébrales peuvent exister et sont alors sévères (nécrose neuronale, corticale ou diffuse). Par contre, chez le prématuré les atteintes cérébrales sont plus fréquentes et plus graves.

b) Autres viscères : Sur le plan histologique, la modification contrôlée au niveau des différents viscères est variable :
- au niveau du foie : la charge glycogénique est diminuée chez l'hypotrophique.
- au niveau du rein, la maturation des glomérules d'hytrophique s'oppose à l'immaturité des glomérules de prématuré.

Les lésions placentaires feront l'objet d'une étude particulière.

Sur le plan anatomique : chez l'hypotrophique, on note un ralentissement du développement pondéral des poumons, du foie, du thymus et des surrénales ; la graisse sous-cutanée est très réduite.

CHAPITRE II

LES FACTEURS D'HYPOTROPHIE FOETALE

Dans le cadre de nos recherches expérimentales il nous paraît d'abord essentiel de déterminer dans quelles circonstances cliniques se rencontre l'hypotrophie foetale. Il convient ensuite de tenter de dégager les mécanismes physio -pathologiques fondamentaux impliqués par ces différentes étiologies. Certes nous faisons là une schématisation extrême que certains pourraient trouver excessive, mais elle seule permet de bâtir une hypothèse de travail productive.

o o
o

Les facteurs d'hypotrophie foetale peuvent être schématiquement classés en trois groupes : maternels, foetaux, annexiels.

A - LES FACTEURS MATERNELS

1°) Les affections maternelles.

Au premier rang viennent :

Les syndromes vasculo-rénaux, toxémie pure, hypertension artérielle permanente, néphropathies sub-aiguës ou chroniques et certains cas de diabète à retentissement vasculaire.

Plus accessoirement, on rencontre :

- des intoxications, tabagiques par exemple
- des infections, à colibacilles par exemple
- des anémies et des affections cardio-pulmonaires cyanogènes
- des malformations utérines ou des fibromes.

2°) Les facteurs socio-économiques et constitutionnels.

On peut citer parmi eux :

- la stature des parents

- l'âge de la mère et la parité; l'hypotrophie foetale se rencontre surtout avant 20 ans et après 30 ans, chez la primipare ou chez la grande multipare.
- la valeur qualitative et quantitative de la nutrition
- le type d'environnement social ; niveau d'instruction, caractère du travail, légitimité de la groesesse.
- la qualité de la surveillance médicale prophylactique
- des données "géographiques" telles que la race et l'altitude.

o o
o

L'expérimentation animale a permis de préciser l'importance de certains facteurs maternels et en particulier :

I°) L'insuffisance d'apport nutritif au foetus.

WALLACE obtient des agneaux dont le poids est inférieur de 40 % à la normale en réalisant une carence nutritionnelle chez la brebis en fin de grossesse ; si la carence n'est produite qu'au début de la grossesse l'hypotrophie n'apparait pas (62).

Selon CAMPBELL et coll. une restriction alimentaire modérée n'a aucune influence sur le foetus du rat, la rate ayant une gestation de courte durée (7).

Par contre, pour BARRY une diète sévère entraîne une hypotrophie même chez les animaux à courte gestation (1).

PURSER et YOUNG évitent la survenue d'une hypotrophie foetale en suralimentant des brebis vivant en altitude pendant la gestation (52).

WIGGLESWORTH et BUTLER obtiennent des hypotrophies foetales en injectant à des rates, le seizième jour de leur gestation, un agent hépatotoxique, l'Aflatoxine BI. Celui-ci entraînerait un trouble de la synthèse des protéines par le foie maternel (65).

ESSEMBERG et coll. plaçant des rates albinos en atmosphère enfumée obtiennent des nouveaux-nés hypotrophiques (I2).

SCHOENECK constate le même phénomène chez les lapines à qui l'on fait inhaler, chaque jour, pendant la grossesse, la fumée d'une cigarette (56).

Le tabac semble entraîner l'hypotrophie par effet vasoconstricteur de la nicotine, diminution du transport d'oxygène par l'hémoglobine fixée au CO et effet hypoglycémiant.

STEWART, injectant certaines pesticides dans la cavité péritonéale de rates gravides, obtient des nouveaux-nés hypotrophiques. Le mécanisme de production n'est pas élucidé. Ces substances sont des inhibiteurs de la cholinestérase (58).

IBSEN (23) chez le cobaye et HAMMOND (20) chez la lapine ont montré qu'il existait un rapport inverse entre nombre de foetus d'une portée et poids moyen de ces foetus.

Mc LAREN et MICHIE augmentant artificiellement le nombre de foetus dans des portées de souris obtiennent des diminutions des poids foetaux de l'ordre de 50 % (38).

La conclusion classique de ces différentes expériences est que l'hypotrophie foetale peut être induite par une insuffisance d'apport nutritif. Cette insuffisance d'apport a pour origine, soit une carence alimentaire de la mère pendant la grossesse, soit une intoxication (tabac, aflatoxine, etc...) qui par les troubles métaboliques qu'elle comporte entraîne la disparition de certains constituants normaux du sang, soit une compétition entre les foetus d'une même portée, chaque foetus dérivant à son profit l'apport nutritionnel maternel qui ne peut dépasser certaines limites.

De telles expérimentations confirment des faits observés dans la grossesse humaine. On sait par exemple que la famine est génératrice d'hypotrophie, que statistiquement les femmes tabagiques mettent au monde des enfants dont le poids est inférieur à la valeur moyenne, que, dans

les grossesses multiples, le poids des foetus est inversement proportionnel à leur nombre.

Mais cette interprétation du rôle de l'apport nutritif maternel au foetus appelle quelques remarques qui doivent nuancer notre opinion.

D'une part, seules les carences nutritionnelles très sévères sont génératrices d'hypotrophie dans la grossesse humaine. L'intérêt clinique des carences nutritionnelles, en Europe, est donc très limité.

D'autre part, la signification exacte de "l'insuffisance d'apport nutritif" mérite d'être précisée. Prenons l'exemple du tabac : son action peut certes s'expliquer par l'hypoxie due à la diminution d'oxyhémoglobine et par l'hypo-glycémie mais la vaso-constriction n'est-elle pas à prendre en considération ?

Il semble bien en effet que, dans un certain nombre de cas, peut-être la majorité, la réduction de l'apport nutritif puisse s'expliquer par un phénomène hémodynamique. Cette hypothèse, qui repose sur une série de travaux expérimentaux, réclame une explication plus détaillée.

2°) Le facteur hémodynamique.

Mc KEOWN et RECORD (39) constatent que dans les grossesses humaines multiples le poids moyen des foetus est indépendant de leur nombre jusqu'à la 26e semaine. Le ralentissement de la croissance apparaît lorsque le poids total de la portée atteint environ 3,500 grammes. (26e semaine pour les quadruplets ; 27e semaine pour les triplets, 30e semaine pour les jumeaux).

L'explication classique de ces faits, est, nous l'avons vu, que l'apport nutritif maternel étant limité, il se produit une compétition entre les différents foetus d'une même portée. Mais ceci n'explique pas la constatation faite par IBSEN (23) ECKSTEIN, Mc KEOWN et

RECORD (11), selon laquelle, chez le cobaye, animal ayant deux cornes utérines symétriques, la diminution de poids en fonction de l'importance de la portée est beaucoup plus nette pour les foetus développés dans la corne contenant le plus grand nombre d'oeufs que pour les foetus situés dans l'autre corne.

Mc KEOWN et RECORD (11) rapportent que, chez le cobaye, plus le nombre de foetus est grand dans une portée, plus les poids placentaires sont bas. Les poids placentaires les plus faibles sont retrouvés chez les foetus les plus hypotrophiques, c'est-à-dire situés dans la corne la plus pleine. Cependant le poids des placentas de la corne symétrique sont influencés par le nombre de foetus de la portée.

Ceci montre que le poids du placenta varie exactement dans le même sens que le poids du foetus et que la réduction de la taille placentaire est une cause plausible d'hypotrophie.

Les mêmes auteurs ont observé que, dans la grossesse humaine, le poids placentaire (ramené dans la gémellité à un seul foetus) est plus faible en cas de jumeaux qu'en cas de foetus unique ; ou encore qu'à poids placentaire égal, la valeur moyenne des poids de foetus uniques est plus élevée que celle des jumeaux.

En somme trois questions restent sans réponse :

- Pourquoi les poids foetaux et placentaires sont-ils surtout influencés par le nombre d'oeufs implantés dans la corne où ils se sont développés ?
- Pourquoi ces mêmes poids sont-ils influencés, mais à un degré moindre, par le nombre de foetus existant dans la corne symétrique ?
- Pourquoi, à poids placentaire égal, la valeur moyenne des poids de foetus uniques est-elle plus élevée que celle des jumeaux ?

La seule hypothèse permettant de répondre à ces différentes questions est l'hypothèse hémodynamique. Elle a été émise par ECKSTEIN, Mc KEOWN et RECORD (11). Selon ces auteurs le placenta étant assimilable à une fistule artério-veineuse placée sur la circulation maternelle, la pression sanguine dans l'artère utérine doit être plus basse s'il y

a plusieurs placentas dans une corne que q'il y en a un seul. La relation entre pression de perfusion placentaire et quantité d'éléments nutritifs atteignant le foetus est complexe, mais il est logique de penser qu'une diminution de la pression artérielle entraîne une diminution de l'apport d'oxygène au moins au placenta situé en aval. La présence de placentas dans la corne opposée aura le même effet, car la diminution de pression dans l'artère utérine se transmet d'un côté à l'autre.

La preuve de l'exactitude de cette hypothèse a été apportée par MC LAREN et MICHIE à partir de recherches sur la souris (38). Chez cet animal possédant deux cornes utérines, la vascularisation utéro-placentaire est assurée par des branches nées de deux artères spiralées principales provenant de l'aorte abdominale pour celle du haut, de l'artère iliaque pour celle du bas. Dans un tel système, la pression de sang doit être plus grande dans les branches du haut et du bas que dans celles du milieu. On peut donc espérer trouver les foetus les plus gros en haut et en bas et les plus petits au milieu si la théorie hémodynamique correspond à la réalité. C'est précisément ce qu'ont trouvé Mc LAREN et MICHIE.

Par son expérimentation chez la rate gravide WIGGLESWORTH a apporté une preuve supplémentaire. Cet auteur lie le seizième jour de la gestation l'artère utérine principale d'une corne utérine. Quatre jours après il sacrifie l'animal et constate que les foetus situés dans la corne normalement vascularisée sont de poids normal alors que dans la corne où la vascularisation n'est que partiellement assurée par l'artère ovarienne les foetus sont soit morts soit hypotrophiques (64-65).

Tous ces résultats sont en plein accord avec notre constatation d'une diminution du débit placentaire dans les grossesses humaines pathologiques génératrices d'hypotrophie foetale.

B - LES FACTEURS FOETAUX

I°) Les anomalies des glandes endocrines foetales.

L'hypophyse foetale pourrait jouer un certain rôle selon LIGGINS et KENNEDY (32) qui pratiquent des hypophysectomies sur des agneaux in utero obtiennent une diminution de poids de l'ordre de 20 %. Cette hypophysectomie entraîne une atrophie de toutes les glandes endocrines et d'importantes perturbations métaboliques. A l'opposé JOST montre que la décapitation de foetus de rat ou de lapin ne modifie pas leur poids à la naissance (24). De même, en cas de nanisme hypophysaire, le poids des nouveaux-nés à la naissance est normal (54) tout comme dans l'anencéphalie (46).

En ce qui concerne le rôle éventuel de la thyroïdie foetale, on peut retenir les expériences de thyroïdectomie de DEANESLY qui démontrent son influence limitée dans la croissance du foetus in utero. De même LOWREY et coll. mesurant le poids de naissance de 49 insuffisants thyroïdiens congénitaux, trouvent un poids moyen de 3,600 kg (34).

Enfin, la surrenalectomie chez le foetus de brebis ne modifie pas non plus sa croissance (46).

Seule l'insuline foetale semble jouer un rôle, comme le laisse penser le fait que les gros foetus de diabétiques ont une hypersécrétion insulinique. Partant de cette constatation, PICON injecte de l'insuline à des foetus de rate pendant les trois derniers jours de la gestation. Il obtient ainsi une augmentation nette du poids moyen des foetus ; cette augmentation est atatistiquement significative. Remarquons que, si l'excès d'insuline entraîne une hypertrophie foetale, il reste à démontrer qu'uneinsuffisance pancréatique entraînerait une hypotrophie.

On voit donc que l'idée d'un rôle éventuel d'anomalies endocriniennes foetales dans l'hypotrophie repose moins sur des constatations cliniques que sur des résultats expérimentaux dont certains sont d'ailleurs contradictoires.

2°) Le facteur génétique.

Il existe, à l'évidence, une détermination génétique limitant la croissance de chaque espèce animale. Dans le cadre de la pathologie on connait des nouveaux-nés, malformés par anomalie génétique, qui sont hypotrophiques (4). Mais il s'agit là de cas très particuliers, peu fréquents. Dans la majorité des cas, à l'intérieur d'une même espèce, les facteurs d'environnement du foetus ont une action prépondérante. Ceci est admis depuis les travaux de WALTON et HAMMOND (63), depuis l'expérimentation de FUJIKARA (I5) où l'importance du facteur génétique n'est qu'apparente, depuis les expériences de transplantations ovulaires effectuées par VENGE (60), HUNTER (22) et BRUMBY (5).

Le problème est donc de savoir quelle est la véritable importance de ce facteur dans la croissance normale du foetus et, par voie de conséquences, s'il peut jouer un rôle majeur dans la génèse de certaines hypotrophies foetales.

C'est ce que nous voudrions maintenant préciser à la lumière de certains travaux.

- WALTON et HAMMOND ont pratiqué des expériences de fécondation croisées entre chevaux de race Shire et poneys de race Shetland. Le croisement entre jument Shire et poney Shetland donne des poulains aussi grands qae les poulains Shire purs.Le poids et la taille des poulains dépendant donc de la mère et non du père, ce qui évoque la prééminence de l'environnement utérin sur le facteur génétique (63).
- Les expériences de transplantations ovulaires chez le lapine (60) la brebis (22), la souris (5) confirment cette prééminence.
- FUJIKARA mesurant systématiquement le poids de foetus de singes rhésus tout au long de la grossesse, a trouvé d'importantes variations pondérales. Les conditions de vie en laboratoire étant identiques pour toutes les guenons gravides, FUJIKARA en avait conclu que les variations n'étaient explicables que par un facteur génétique (I5). En fait, d'après GRUENWALD (I8) certains paramètres maternels qui avaient échappé à

l'expérimentateur pourraient expliquer ces variations.
- OUNSTED montre que lorsqu'un nouveau-né a un poids inférieur de deux déviations standards à la moyenne, beaucoup de ses collatéraux sont eux-mêmes hypotrophiques et aucun n'est un gros enfant. Cette corrélation pondérale n'est pas retrouvée parmi les collatéraux de vrais prématurés (45). De même on a remarqué que les mères d'enfants hypotrophiques étaient elles-mêmes hypotrophiques à la naissance. Ceci suggère évidemment l'intervention d'un facteur génétique transmis au foetus. En fait, selon PAGE (46) l'influence génétique pourrait être très indirecte. Elle s'exercerait par l'intermédiaire de facteurs constitutionnels tels que la taille du coeur, la taille de l'aorte le débit cardiqque, la vascularisation utérine. Ceci est une explication possible de l'hypotrophique sain.

C - LES FACTEURS ANNEXIELS

Ils comprennent :

- les anomalies du cordon
- les affections placentaires (5I) qui forment un groupe très hétérogène dans lequel on classe le placenta praevia, le chorioangiome, les microplacentas et le syndrome clinique dénommé "grossesse hypo-hormonale par insuffisance placentaire primitive".

D - L'HYPOTROPHIQUE PHYSIOLOGIQUE

Dans un certain nombre de cas on peut constater une hypotrophie foetale sans qu'aucun des facteurs cités ci-dessus puissent être retenus. Nous verrons plus loin quelle peut en être l'explication.

o o

o

La responsabilité respective des différents facteurs d'hypotrophie foetale est évidemment très inégale et on s'accorde à reconnaître que les principales étiologies sont d'origine maternelle. Parmi celles-ci, ce sont surtout les complications vasculo-rénales de la gestation qui sont en cause. (29 - 44 - 55).

CHAPITRE III

PHYSIO-PATHOLOGIE

Par quels mécanismes physio-pathologiques ces différents facteurs limitent-ils la croissance foetale ? Cette tentative d'analyse restera certainement incomplète car nous ne connaissons pas toutes les causes d'hypotrophie foetale, mais même imparfaite, elle constitue une étape indispensable à toute étude expérimentale.

A - INFLUENCE DU FOETUS SUR SA PROPRE CROISSANCE

- En cas de gémellité, on peut admettre qu'un des jumeaux est hypotrophique parce que l'autre jumeau s'est nourri à ses dépens.

- En cas de malformation, le mécanisme du trouble de croissance varie avec le type de malformation.

- Nous n'envisagerons pas le mécanisme d'action des anomalies endocriniennes puisque leur rôle reste encore très hypothétique.

- Il reste à élucider l'important problème posé par le facteur génétique. On peut admettre que le foetus porte en lui-même un facteur réglant, par une série de mécanismes plus ou moins complexes, sa propre croissance. Ce facteur serait transmis par voie génétique.

L'existence d'un tel facteur est en fait évidente. Même si l'on maintient une chienne Teckel gravide dans les meilleures conditions de vie possible, même si l'on suralimente ses petits à la naissance, ils n'atteindrons jamais la taille d'un chien des Pyrénées. Ce facteur explique probablement l'influence que peut avoir la stature du père sur le poids de l'enfant (2I - 3I - 33 - 40).

La détermination génétique de la croissance foetale normale dans le cadre d'une espèce donnée est donc incontestable ; par contre,

son rôle parait beaucoup plus limité en matière de pathologie.Les hypotrophies foetales d'origine génétique paraissent, dans l'état actuel de nos connaissances, exceptionnelles.

B - INFLUENCE DU PLACENTA SUR LA CROISSANCE FOETALE

Le placenta, organe de filtration, de sécrétion et d'excrétion, joue, à l'évidence,un rôle primordial dans la croissance foetale. Le problème est de savoir dans quelle mesure sa pathologie est directement responsable de l'hypotrophie foetale. WILKIN rapporte sur ce sujet un travail plein d'enseignement (66). Cet auteur a étudié 34 placentas d'hypotrophie foetale et arrive aux conclusions suivantes :

Dans 2/3 des cas la lésion placentaire est secondaire à une affection maternelle et presque toujours à une complication vasculo-rénale. Nous retrouverons plus loin les problèmes posés par les hypotrophies d'origine maternelle.

Dans 1/3 des cas l'absence de pathologie clinique amène à décrire une insuffisance placentaire "primitive". Celle-ci peut être due à des chorioangiomes multiples ou bien à une nécrose ischémique avec dégénérescence fibrinoïde et prolifération cytotrophoblastique ; selon WILKIN cette lésion aurait pour origine une altération de la circulation foetale ; d'autres fois enfin WILKIN trouve des lésions d'infarctus rappelant ceux rencontrés dans les syndromes vasculo-rénaux. Dans cette optique nous nous demandons si ces lésions apparemment primitives ne sont pas, dans un nombre non négligeable de cas, secondaires à une affection maternelle méconnue, vasculaire par exemple. Cette hypothèse est rendue plausible par les constatations de PIGEAUD, MAGNIN et coll., qui décrivent dans un certain nombre de grossesses pathologiques une sclérose anormale des vaisseaux de la caduque (5I - 36). LACOMME et LEWIN n'abondent-ils pas dans ce sens lorsqu'ils écrivent à propos de la pathologie vasculo-rénale : "Nous connaissons l'action fréquente et grave de cette pathologie lorsqu'elle arrive au sta-

de clinique, une sorte d'état préhypertensif comparable à l'état prédiabétique peut intervenir pour troubler le développement foetal. Les observations de MAGNIN sur les lésions vasculaires de la caduque sont à cet égard à retenir". (27)

TREMBLAY et coll. (59) étudient la consommation d'02 in vitro par les placentas des grossesses normales, de grossesses terminées par la naissance d'enfants hypotrophiques, de grossesses compliquées de toxémies s'accompagnant ou non d'hypotrophie.

La consommation d'02 est abaissée dans toute grossesse engendrant une hypotrophie, par contre elle est normale dans la grossesse toxémique sans hypotrophie.

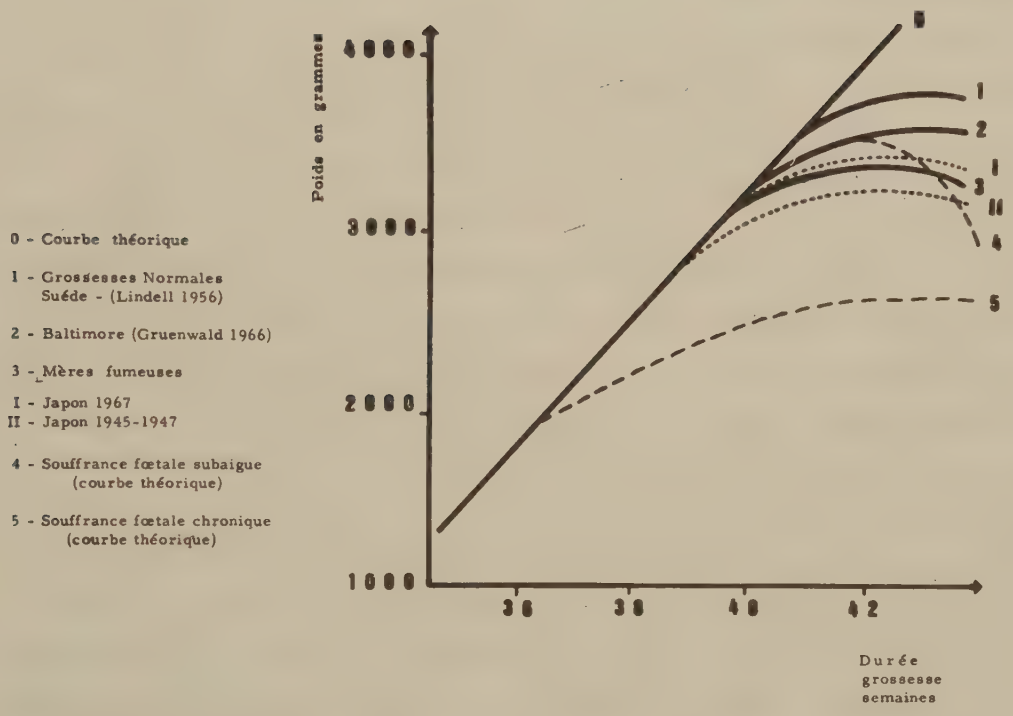
Les auteurs discutent de la responsabilité primitive du placenta. Elle ne leur parait pas prouvée. Pour eux l'insuffisance placentaire pourrait être produite par un trouble de la circulation du côté maternel eu placenta. Ceci est rendu plausible par les travaux de FRIEDMAN et coll. qui montrent que lorsque la concentration en 02 baisse dans l'atmosphère d'incubation, la capacité d'utilisation de l'02 par le placenta baisse proportionnellement (I4).

C- INFLUENCE DE LA MERE ET DE SON ENVIRONNEMENT SUR LA CROISSANCE FOETALE.

PAYNE et WHEELER ont montré que la vitesse de croissance d'un foetus humain est théoriquement fonction cubique du temps (50).

On peut, à partir de cette notion, construire une courbe théorique de croissance du foetus pendant la grossesse (fig. n° 1). En fait, Mc KEOWN et RECORD ont montré que la vitesse de croissance diminuait dans les grossesses normales à partir de la 37e semaine (40).

Cette diminution de croissance n'est pas due au foetus, puisque le degré de croissance est le même entre la 30e et la 36e semaine in utero et entre la naissance et le troisième mois de la vie.



0 - Courbe théorique

1 - Grossesses Normales Suéde - (Lindell 1956)

2 - Baltimore (Gruenwald 1966)

3 - Mères fumeuses

I - Japon 1967
II - Japon 1945-1947

4 - Souffrance fœtale subaigue (courbe théorique)

5 - Souffrance fœtale chronique (courbe théorique)

COURBES DE CROISSANCE DU FOETUS AU COURS DU DERNIER TRIMESTRE DE GESTATION

Etablies à partir des poids de naissance

D'après GRUENWALD (In ADAMSON)

Figure 1

Mc KEOWN et RECORD en concluent que le ralentissement près du terme est dû à une insuffisance de nutrition du foetus.

Ces conclusions sont confirmées et précisées par les recherches de GRUENWALD (I8), qui, à partir des poids de naissance de foetus nés à différentes époques du troisième trimestre, construit des courbes de croissance foetale, en différentes circonstances (fig. I). Il constate que, dans des conditions idéales, l'arrêt de croissance n'apparait pas avant l'accouchement ; les cas ainsi observés se placent sur la ligne idéale(courbe 0).

Dans la plupart des cas, apparemment normaux, la croissance est ralentie. Ce ralentissement peut survenir plus ou moins tôt, entre la deuxième moitié du troisième trimestre de gestation et l'accouchement. Ce phénomène est très net lorsqu'on compare les courbes de poids évaluées dans des pays différents. Le ralentissement de la croissance est très tardif en Suède (courbe 1), tardif à Baltimore (courbe 2), moins tardif au Japon en I967 (courbe I). Donc dans les groesesses normales, la croissance du foetus in utero dépend de l'environnement utérin qui est lui-même influencé par des facteurs socio-économiques. En cas de phénomènes pathologiques, le ralentissement apparait beaucoup plus tôt ; enfant de femmes tabagiques (courbe 3), de femmes Japonaises pendant la guerre, en période de famine (courbe II), enfant ayant eu une souffrance chronique in utero (courbe 4). Tout se passe donc comme si, chaque foetus ayant un potentiel de croissance théorique comparable, sa courbe de poids s'écartait plus ou moins tôt de la courbe idéale suivant les conditions de vie qu'il trouve in utero. Ces conditions de vie dépendant essentiellement de la mère et de son environnement.

Dans l'état actuel de nos connaissances cliniques et expérimentales, on peut admettre que le point d'impact des principaux facteurs maternels de nutrition foetale est la circulation placentaire maternelle. Celle-ci peut être le siège de deux sortes de modifi-

cations qui seront schématiquement désignées comme des modifications quantitatives et qualitatives.

I°) Les modifications qualitatives

. La dénutrition a une action plus faible chez l'être humain que chez les animaux par suite de la durée relativement longue de la gestation et du faible poids du foetus par rapport à celui de la mère (49). Son influence est surtout nette en cas de famine. La malnutrition a un effet plus certain, en favorisant l'apparition de complications, toxémiques enparticulier (régime trop riche en sel).

. L'hypoxémie chronique est probablement responsable de certaines hypotrophies associées à des anémies sévères, à des affections cyanogènes cardiaques ou pulmonaires, au tabagisme, à la vie en altitude.

2°) Les modifications quantitatives

Elles sont probablement beaucoup plus souvent en cause et nous paraissent constituer la principale étiologie des hypotrophies.

Elles peuvent être induites par tous les facteurs diminuant le débit sanguin utéro-placentaire : syndromes vasculo-rénaux, tabagisme,primiparité, grande multiparité de la femme d'âge avancé, malformation utérine, insuffisance de la taille du coeur.

CONCLUSIONS

De l'analyse des différentes étiologies d'hypotrophie foetale et de leur mode d'action, on peut retenir :

- qu'il peut exister des causes placentaires ; elles sont rarement primitives
- que les causes foetales sont rares ;
- que dans la majorité des cas, la mère ou son environnement sont en cause. L'hypotrophie est due à une altération qualitative ou surtout quantitative de la circulation placentaire maternelle. Cette altération

peut d'ailleurs expliquer un certain nombre de cas de lésions placentaires qui sont en réalité non plus cause mais conséquence, bien que par la suite elles puissent agir par elles-mêmes sur la croissance du foetus.

Pour notre expérimentation, nous nous sommes intéressés à l'aspect quantitatif de l'hémodynamique placentaire.

Notre hypothèse de travail est la suivante :

Dans un certain nombre de cas de l'hypotrophie foetale, il parait exister une diminution de la circulation placentaire maternelle. Cette hypothèse est plausible, mais demande à être vérifiée.

Dans ce but nous avons effectué des recherches sur l'animal gravide ; elles ont tenté de déterminer quel était l'effet sur le développement foetal d'un ischémie utéro-placentaire chronique.

CHAPITRE IV

TRAVAUX PERSONNELS

BASE DE NOS TRAVAUX EXPERIMENTAUX

Les expériences de Mc LAREN et MICHIE d'une part (38), de WIGGLEWORTH (64) d'autre part, ont eu l'immense mérite de démontrer l'importance du débit utéro-placentaire dans la croissance foetale. Mais elles doivent être complétées. En effet, les unes (études des variations des poids foetaux en fonction de l'importance et de la topographie de la portée) n'étudient que des variations d'ordre physiologique, les autres (ligatures vasculaires) trop radicales, s'éloignent de la pathologie, entraînant non seulement des hypotrophies mais aussi des morts in utero. Nous avons donc éprouvé le besoin de vérifier si un agent, modifiant l'hémodyanmique utéro-placentaire, pouvait, en agissant de manière plus nuancée, déclencher tout de même des troubles de la croissance foetale in utero.

Parmi différents agents susceptibles d'entraîner une diminution du débit utéro-placentaire, nous avons choisi l'oxygène hyperbare qui n'avait jamais été utilisé jusqu'ici dans ce but. On sait en effet que vaso-constriction et baisse du débit cardiaque sont les deux phénomènes physiologiques principaux résultant de l'inhalation d'oxygène à des pressions partielles supérieures à 156 mm de Hg. Par suite de cette action pharmacodynamique, on pouvait admettre qu'une exposition d'animaux gravides à l'oxygène hyperbare entraînerait une vaso-constriction locale et par voie de conséquence une diminution des débits

tissulaires. La circulation placentaire pouvait être intéressée par ce phénomène étant donné qu'il semble, comme nous l'avons vu précédemment, que les vaisseaux utéro-placentaires soient susceptibles de vaso-constriction. Il s'avérait dès lors très instructif de rechercher les conséquences, sur le foetus in utero, d'un trouble hémodynamique déclenché régulièrement chaque jour pendant la gestation. Cette vaso-constriction périodique pouvait être comparée à celle succédant à l'inhalation de la fumée d'une femme enceinte tabagique par exemple.

Un autre élément nous a amené à choisir l'oxygène hyperbare comme agent vaso-constricteur, c'est la possibilité de son utilisation en thérapeutique humaine. Dans cette optique, il nous a paru particulièrement intéressant de vérifier si une forte augmentation de la PpO_2 dans le sang maternel pouvait être nocive pour le foetus. Par la même occasion nous pouvions apporter quelques précisions à l'hypothèse émise par certains auteurs (35, 41, 42, 43) selon laquelle l'hyperventilation de la femme enceinte pourrait être génératrice, sous certaines conditions, d'une hypoxie foetale paradoxale.

Notre hypothèse de travail ne serait pas complète si l'on ne tenait pas compte, à côté de la vaso-constriction, d'une autre conséquence de l'hyperbarisme : la cytotoxicité.

En effet, par ses propriétés particulières, la molécule d'oxygène permet la constitution de radicaux libres dont la présence déclenche des réactions en chaîne aboutissant à l'oxydation de molécules telles que celles des acides gras et des thiols. Ces perturbations métaboliques retentissent sur certains systèmes enzymatiques et sur la structure de la membrane cellulaire dont la perméabilité se trouve modifiée. Il s'ensuit une action cytotoxique directe de l'oxygène sur les tissus. Cet effet cytotoxique pourra peut-être jouer un rôle dans les modifications de la croissance foetale qui seront éventuellement observées dans notre expérimentation. Ce fait devra donc entrer en ligne de compte dans l'interprétation des résultats.

MATERIEL

L'animal d'expérimentation choisi a été la lapine gravide. Il s'agit d'unanimal dont la durée de gestation est de trente jours, et dont l'ovulation est provoquée par le coït. Ceci permet de déterminer avec une très faible marge d'erreur la durée de la grossesse. Le volume des foetus est suffisant pour que leurs variations de poids et celles des placentas soient faciles à mettre en évidence par simple pesée.

Notre expérimentation a porté sur 22 laipines dont simplement I4 ont été retenues ; 8 ont été éliminées les conditions d'expérimentation n'ayant pas été jugées parfaites.

METHODE

Afin d'avoir des groupes homogènes, quant aux conditions expérimentales et à la durée de la gestation, nous avons systématiquement extrait tous les foetus par césarienne à date fixe après la fécondation. La lapine étant mise au mâle pendant 48 heures on a considéré que la grossesse débutait le premier jour. La césarienne a été pratiquée entre le 27e et le 30e jour. Les animaux ont été divisés en deux groupes :

- Un premier lot de sept lapines gravides a été soumis quotidiennement du début à la fin de la gestation à l'oxygène hyperbare. La pression utilisée et la durée d'exposition dans le caisson

ont été choisies de façon à rester non seulement au-dessous su seuil léthal mais encore en évitant impérativement toute manifestation clinique d'intoxication aiguë par l'oxygène hyperbare.

Nous avons, en effet, tenté de limiter au maximum les phénomènes de cytotoxicité. La valeur des paramètres, pression et durée, ont été définis auparavant, empiriquement sur des lapines gravides qui n'ont pas été retenues dans notre expérimentation. Nous avons finalement utilisé, dans toute notre expérimentation, une pression de 2 atmosphères. La durée d'exposition a été suivant le cas de 1 heure à 2 heures par jour. Durant ce laps de temps l'état clinique des lapines était contrôlé périodiquement à travers le hublot du caisson.

- Un deuxième lot de sept lapines témoins a été étudié. Si ces animaux n'ont pas été soumis à l'oxygène hyperbare, nous les avons cependant placés, pour la rigueur de l'expérimentation, dans le caisson hyperbare à la pression atmosphérique.

Les césariennes ont été réalisées sous anesthésie locale. A la naissance nous avons noté :

- la vitalité des foetus
- leur poids
- le poids du placenta.

RESULTATS CLINIQUES

Ils sont résumés dans le Tableau II

A - LAPINES TEMOINS

Elles ont donné naissance à 40 foetus, tous de vitalité normale. Leurs poids total est de 1.979 grammes ce qui correspond à un poids foetal moyen de 49 $\pm$ 8 grammes. Les poids extrêmes varient de

Figure 2

En haut : foetus normal

En bas : foetus né de mère soumise à l'oxygène hyperbare

65 à 33 grammes. Le poids moyen des placentas est de 9,3 ± 0,6 grammes. Le rapport poids moyen foetal/poids moyen placenta = 5,2. Le nombre de foetus par portée varie de 3 à 11.

B - LAPINES TRAITEES PAR L'O2 HYPERBARE

Elles ont donné naissance à 66 foetus, 60 vivants mais déprimés, 6 morts in utero. Leurs poids total est de I.794 grammes , ce qui correspond à un poids foetal moyen de 27 ± 5 grammes. Les poids extrêmes varient de 44 à 8 grs. Le poids moyen du placenta est de 7,5 ± 0,7 grammes. Le rapport poids foetal moyen / poids placentaire moyen = 3,7. Le nombre de foetus par portée varie de 5 à I2.

C - DISCUSSION

Notre expérimentation montre nettement que les lapines soumises à l'oxygène hyperbare mettent au monde des foetus hypotrophiques (fig. 2). Les différences de poids des foetus et des placentas entre lot témoin et lot expérimental sont statistiquement significatives $p < 0,001$. Mais plusieurs facteurs pouvaient fausser ces résultats. Nous avons essayé d'en limiter les effets au maximum :

La durée de la gestation. Si la durée de gestation, dans le lot traité, est plus courte nous risquons d'établir des comparaisons entre nouveaux-nés, témoins à terme et prématurés. Ce piège a été évité en césarisant toutes les lapines à la même date après la mise au mâle.

Le stress du caisson. Il pourrait intriquer ses effets avec ceux de l'oxygène hyperbare. Nous avons donc mis, quotidiennement, les lapines témoins dans le caisson, à la pression atmosphérique.

TABLEAU II

N° Lapine	Durée grossesse	Traitement	Nombre foetus	Foetus vigoureux	Foetus déprimés	Foetus morts	Poids portée	Poids moyen	Poids extrêmes	Poids moyen placenta
TL 5	27 jours	Témoin	3	3	0	0	I49	49,6	52/47	9,3
TL 4	28 jours	Témoin	6	6	0	0	3I2	52	54/47	9,4
TL I8	30 jours	Témoin	6	6	0	0	330	55	59/50	9,8
TL I	27 jours	Témoin	3	3	0	0	I52	50,6	56/40	9,5
TL 2	28 jours	Témoin	11	11	0	0	526	47,8	4I/56	9,2
7L 3	28 jours	Témoin	7	7	0	0	268	38,3	42/33	9,8
L I	27 jours	Caisson 1h/jour	IO	0	6	4	343	34,3	44/22	7,5
L 8	28 jours	Caisson 1j : 1h 1j : 2h	II	0	IO	I	364	33;1	37/23	6,2
L IO	29 jours	Caisson 1j : 1h	II	0	IO	I	276,2	25,1	36/8	6,3
L I7	28 jours	Caisson 1h30/J	II	0	II	0	2I3,3	I9,9	23/I4	6,8
L 2I	29 jours	Caisson 2h/j	I2	0	I2	0	329	27,2	33/22	6,4
L 23	26 jours	Caisson 1h/j	6	0	6	0	I38	23	30/20	6,2
TL	28 jours	Témoin	4	4	0	0	242	60,5	55/65	8
L2hX	28 jours	Caisson 1h30/j	5	5	0	0	I27	25,5	23/27	5,1

Le nombre de foetus par portée pouvait lui aussi fausser les résultats puisque plus la portée est nombreuse, plus le poids moyen des nouveaux-nés est faible. Cependant, bien que le hasard ait voulu que les portées les plus nombreuses soient dans le lot traité, nous ferons remarquer qu'il existe dans le lot témoin une portée (T2) de 11 foetus pour laquelle la valeur moyenne du poids foetal (48 ± 8 grammes) est statistiquement différente de celle des foetus provenant des deux lapines traitées (L8-LI7) ayant elle aussi mis bas 11 foetus (26 ± 6 grammes).

D'autre part, si les différences de poids provenaient simplement du nombre de foetus par portée, les anomalies biométriques, histologiques et histochimiques que nous décrirons plus loin deviendraient inexplicables.

RESULTATS BIOMETRIQUES ET HISTOLOGIQUES

I - MATERIEL ET TECHNIQUE

Nous avons pratiqué une étude comparative entre dix foetus témoins et huit foetus nés de mères soumises à l'oxygène hyperbare pendant la gestation.

A - Fixation. Inclusion. Coupés.

Deux méthodes ont été utilisées :

I°) Immersion de la totalité du foetus dans une solution de formol commercial à I2 % après ouverture sur toute leur longueur des parois abdominales et thoraciques.

2°) Dissection, sur des foetus frais, des différents organes et fixation dans une solution de DUBOSQ-BRAZIL. Les

fragments ont été déshydratés par trois bains successifs d'acétone et mis à l'étuve pendant I2 heures. Après inclusion dans la parafine, des coupes ont été pratiquées au microtome "Mirrot" à IO microns d'épaisseur.

Des coupes sériées ont intéressé, soit des organes séparés, soit le foetus en totalité. Les coupes du corps foetal ont été transversales. Pour le cerveau nous avons réalisé des coupes médio-saggitales afin de localiser l'hypophyse.

B - Les colorations

Nous avons utilisé les colorations histologiques banales :

- Hémalun - Erythrosine - Safran
- Van - Gieson
- Trichrome de Masson.

Sur le plan histochimique une seule réaction a été employée, la réaction du P.A.S. c'est-à-dire d'Hotckiss-Mc Manus précédée ou non d'une épreuve à l'amylase salivaire. Nous avons utilisé la modalité suivante : oxydation à l'acide périodique à 2 % pendant 30 minutes et immersion dans une solution de fuchsine basique décolorée suivant la technique de De Tomasi.

II - BIOMETRIE

A - Variation des valeurs moyennes des poids du corps et des organes.

Les pesées ont été effectuées avec une balance Metler dont la précision est au I/IOe de mg. Nous avons pesé le foie ; le rein droit ; le rein gauche ; le bloc cardio-pulmonaire, thymus compris ; le cerveau comprenant les deux hémisphères et le cervelet.

Les valeurs moyennes obtenues sont représentées sur le tableau n° III. De l'analyse de ce tableau, on retient qu'il existe une diminution de tous les poids mesurés chez le foetus traité.

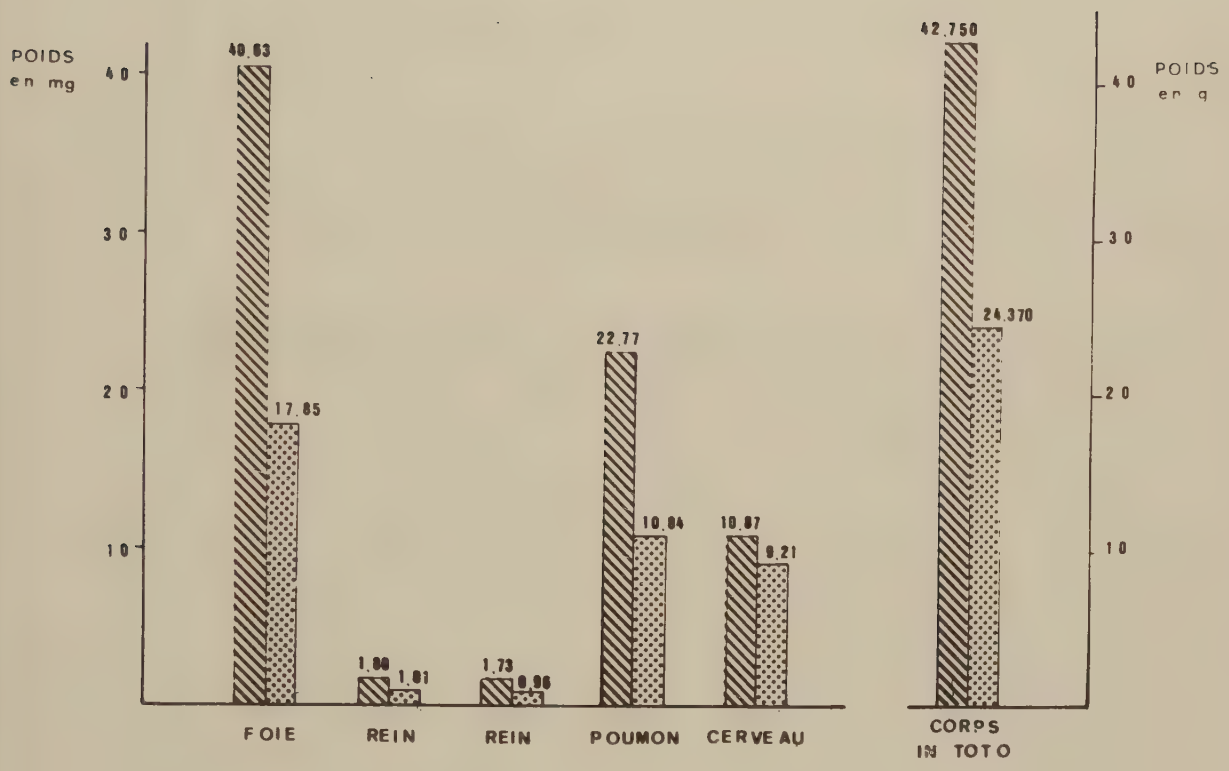


TABLEAU III

Variation de poids du corps et de différents organes

- colonnes striées : animaux témoins
- colonnes en pointillé : animaux traités

Cette diminution est de l'ordre de :

Pour le poids total du corps	42 %
Pour le foie	56 %
Pour le rein droit	43 %
Pour le rein gauche	44 %
Pour le bloc cardio-pulmonaire	52 %
Pour le cerveau	I5 %

La diminution pondérale des différents organes varie entre 42 % et 56 %. Le cerveau a une réduction pondérale beaucoup plus limitée puisque de l'ordre de I5 %.

B - Variations du rapport poids total du corps / poids de l'organe.

Elles sont représentées sur le tableau IV. De l'analyse de ce tableau on retient que, chez les foetus traités, l'hypotrophie porte d'une manière assez homogène sur tous les organes. Cependant une exception apparait très nettement, celle du cerveau. Cet organe est, en valeur relative, beaucoup plus gros chez les foetus hypotrophiques que chez les foetus normaux. Cette constatation explique un fait bien connu des cliniciens : la conservation du volume de la tête chez l'hypotrophique. Elle est, de plus, en plein accord avec les travaux anatomo-pathologiques de GRUENWALD qui fait de la taille du cerveau un des critères principaux de l'hypotrophie foetale.

C - Variation de la longueur des membres.

Nous avons étudié, sur des coupes, les longueurs des épiphyses et des diaphyses des membres antérieurs et postérieurs des animaux traités et des animaux témoins. Cette mesure a été faite par deux méthodes :

I°) Mesures directes, au micromètre oculaire, sur des préparations observées au microscope de Wild. La précision est de l'ordre du micron.

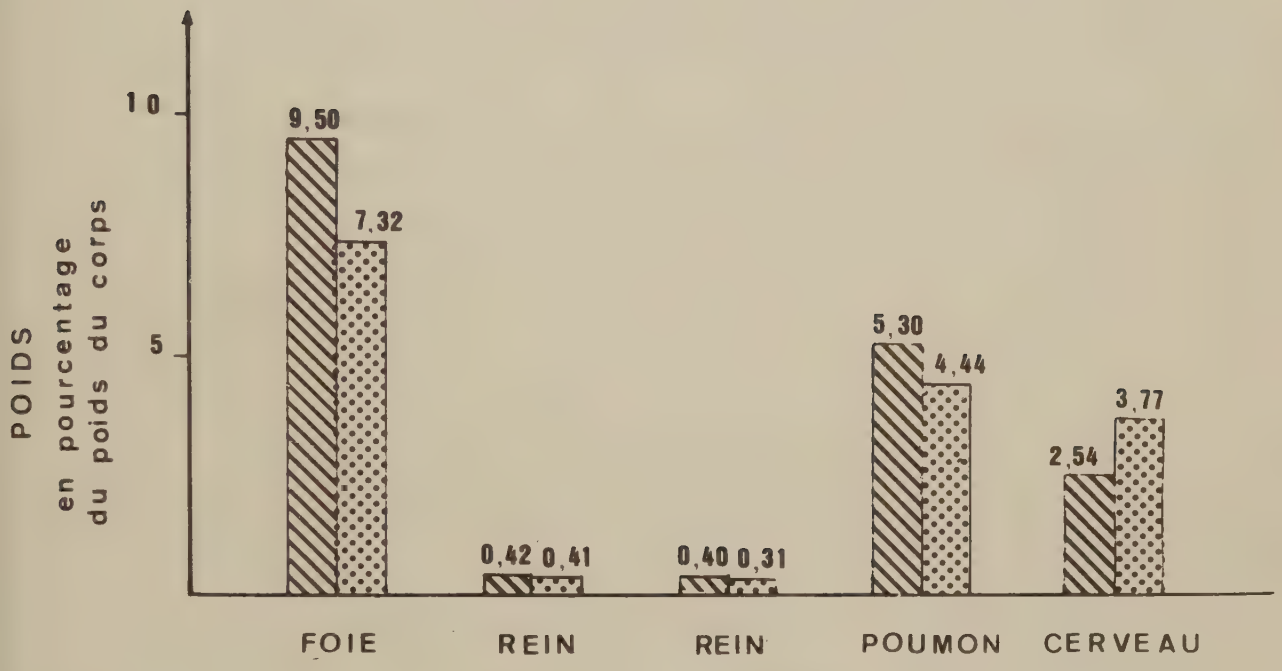


TABLEAU IV

Variation du rapport poids des différents organes par rapport au poids total du corps.

2°) Mesure indirecte sur des agrandissements photographiques des coupes. Les coupes ont été agrandies I5 fois.

Le résultat de ces mesures est représenté sur le tableau n° I4. De son analyse on retient que chez les foetus traités :

- il existe une importante diminution de la taille des os longs.
- les épiphyses sont plus petites, mais la diminution est de l'ordre de IO à I5 % seulement.
- que les diaphyses ont par contre une diminution importante de leur longueur puisqu'elle va de 32 à 52 %. Cette diminution est constante, retrouvée chez tous les animaux étudiés.

III - HISTOLOGIE

A - Les membres (fig. 3) (fig. 4) (tableau V)

Nous avons examiné d'une façon systématique :

- 20 pattes antérieures et 20 pattes postérieures de IO animaux témoins
- I6 " " et I6 " " de 8 " traités

Chez le foetus traité le cartilage hyalin épiphysaire ne présente pas de modifications structurales notables, si ce n'est que la densité cellulaire des chondrocytes parait moins importante. Le cartilage sérié, le cartilage hypertrophique et les coulées vasculo-conjonctives s'insinuant entre les travées directrices sont normaux. Il n'existe donc pas sur le plan histologique de différence entre les épiphyses et leur zone de jonction avec la cavité médullaire de l'os chez les animaux traités et chez les animaux témoins.

Par contre, la réaction d'HOTCHKISS-Mc MANUS permet de mettre en évidence une charge glycogénique considérable des chondrocytes du cartilage sérié et du cartilage hypertrophique chez le foetus traité. Qu'il s'agisse de tissus fixés au formol à IO % ou du Dubosq, on n'observe jamais, chez les foetus témoins, une charge glycogénique

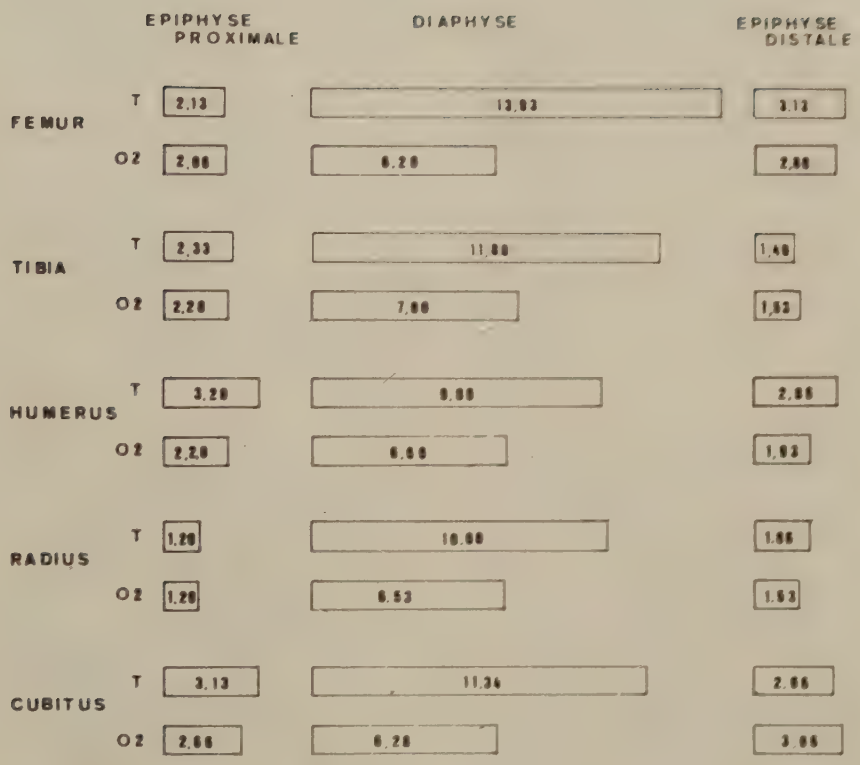


TABLEAU V

Variation de la longueur des membres en mm

Figure 3

A - Patte antérieure - animal témoin

B - Patte antérieure - animal traité

C - Patte postérieure - animal témoin

D - Patte postérieure - animal traité

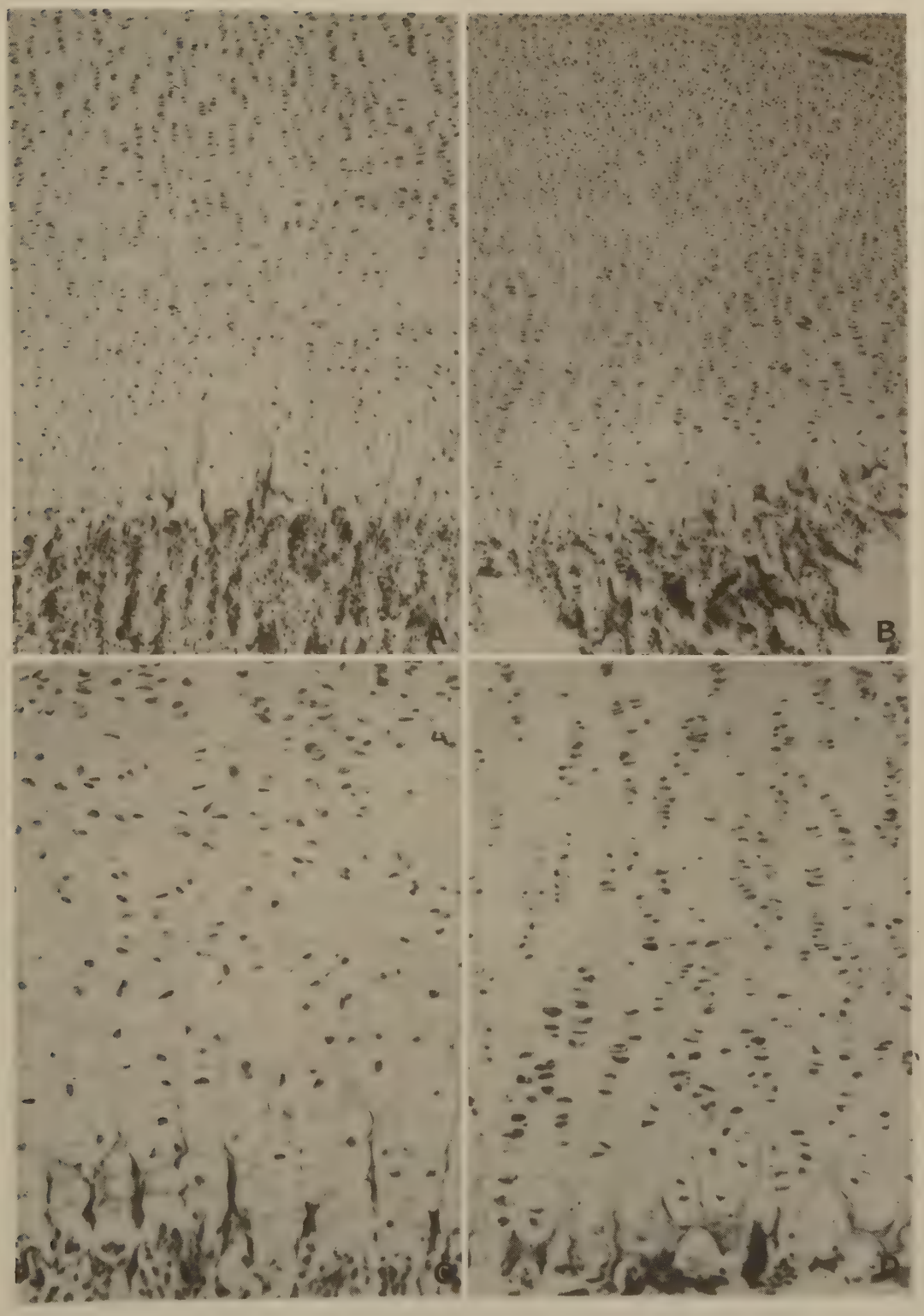


Figure 4 - Fémur - PAS - Hémalun

A - Cartilage de conjugaison chez le foetus témoin

B - Cartilage de conjugaison chez le foetus de mère traitée

C - Absence de glycogène chez le témoin

D - Présence d'une très importante surcharge glycogénique des chondrocytes.

sauf dans 2 cas où quelques chondrocytes renferment quelques granules coloriés en rouge par la réaction de PAS dansla zone la plus profonde, c'est-à-dire à l'endroit où les chondrocytes se transforment en cartilage sérié et se divisent activement. A l'opposé chez les foetus traités, tousles chondrocytes du cartilage sérié et du cartilage hypertrophique sont d'une façon constante très riches en granules glycogéniques. Cette surcharge glycogénique au niveau du cartilage de conjugaison se retrouve dans les corps vertébraux.

Au point de vue médullaire les travées d'os ostéoïde sont en nombre et en taille identiques chez l'animal témoin et chez l'animal traité ; la densité cellulaire de la cavité médullaire est semblable.

L'épaisseur du cylindre osseux de la diaphyse chez les animaux témoins et traités ne montre pas de variation significative.

B - Les viscères

I°) le foie (fig. 5)

Le tissu hépatique ne montre pas de modifications histologiques notables mais l'étude de la charge glycogénique révèle à l'opposé de ce que nous avions observé au niveau des cartilages de conjugaison, que si le tissu hépatique du foetus témoin est riche en glycogène, il existe une diminution de la charge glycogénique hépatique chez les foetus traités. Cette diminution est nette, de l'ordre de 75 % ; elle est constante puisqu'elle a été retrouvée dans les 8 foies examinés.

Nous avons ensuite étudié les lignées hématopoïétiques du foie. Il existe chez l'animal traité une nette diminution de l'ordre de 20 %, du nombre de mégacaryocytes. Il en est de même pour la lignée érythroblastique où la diminution est de l'ordre de 35 %.

2°) Le rein

Sur le plan histologique et cytologique les reins des foetus traités ont un aspect strictement normal. Ils ne présentent en particulier, aucune des lésions habituellement observées chez les animaux soumis directement à l'oxygène hyperbare (30). Autre point important, la maturité des glomérules est comparable dans la série traitée et dans la série témoin. Les anses capillaires du floculus ont un endothélum, un mesangum et des membranes basales non modifiées. On note simplement que les granules glycogéniques sont en plus grand nombre chez les animaux traités.

La chambre de filtration a un volume normal.

Les tubes urinaires ne sont pas histologiquement modifiés. On remarque cependant, au niveau des tubes collecteurs des pyramides de Malpighi, une surcharge glycogénique considérable des cellules épithéliales chez les animaux traités.

3°) Le pancréas

Chez l'animal témoin les acinis pancréatiques sont isolés ou groupés en petits amas. Ils mesurent de 30 à 60 microns de diamètre et chaque cellule acineuse, polyédrique, renferme une quarantaine de granules au pôle apical.

Chez l'animal traité le diamètre des acinis est légèrement diminué, il va de 30 à 45 microns. Le nombre de granules dans les cellules épithéliales est identique, il n'y a donc aucune modification histologique du pancréas.

4°) Le parenchyme pulmonaire (fig. 5)

Les modifications sont ici très nettes.

Chez l'animal témoin les parois alvéolaires sont constituées par 4 à 6 amas de cellules à cytoplasme clair. Dans ces cloisons qui

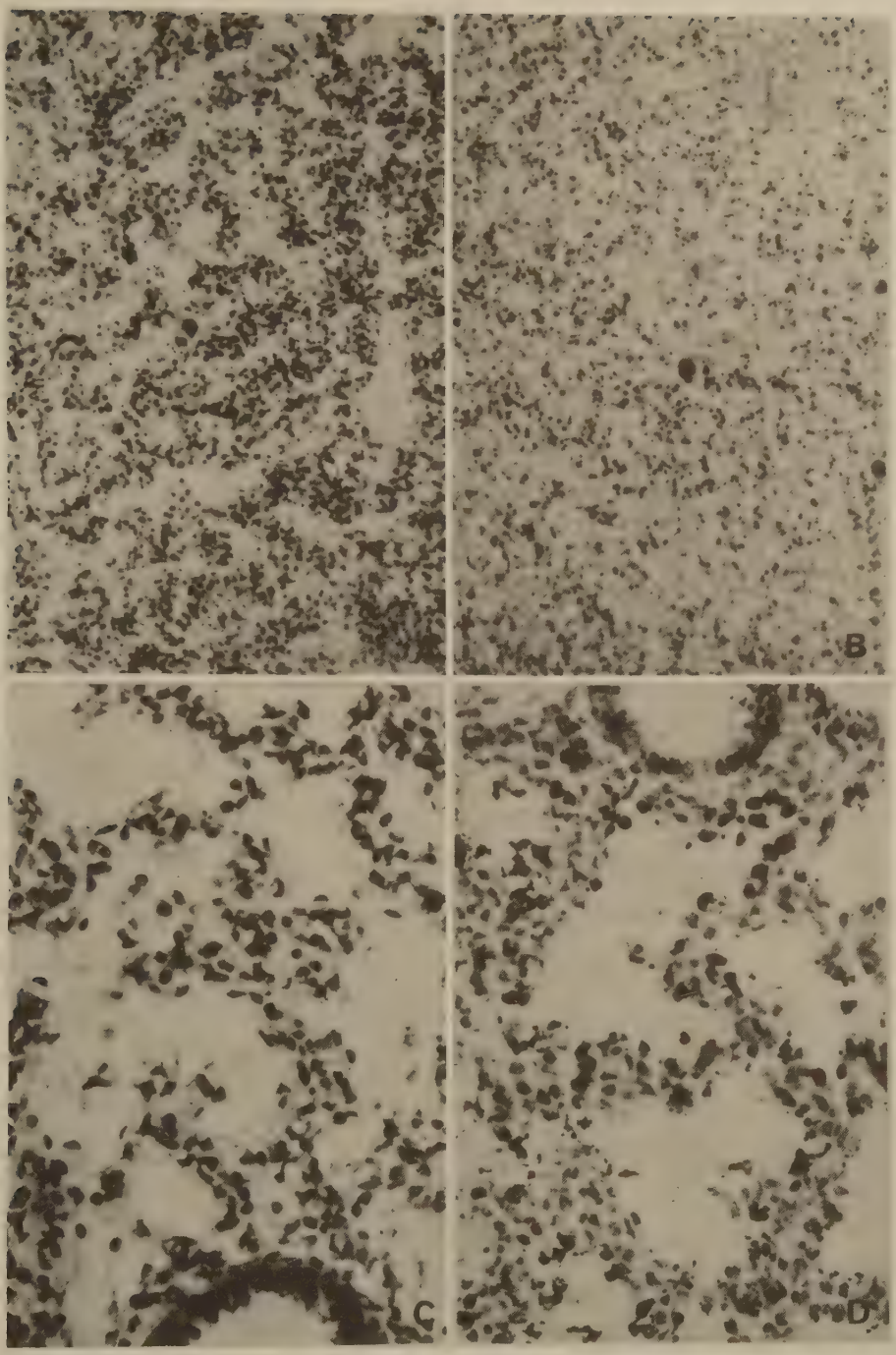


Figure 5 - PAS - Hémalun

A - Parenchyme hépatique - animal témoin

B - Parenchyme hépatique - animal traité

C - Poumon - animal témoin

D - Poumon - animal traité - Les parois alvéolaires épaissies sont très riches en glycogène.

mesurent I2 à 20 microns d'épaisseur, les capillaires sont nombreux, très nettement apparents, leur lumière est occupée par de nombreuses hématies. La charge glycogénique est quasi nulle. L'aspect général est celui d'un parenchyme en dentelle, aéré, paraissant fonctionnel.

Chez l'animal traité, les parois alvéolaires peuvent présenter des variations d'épaisseur et de densité cellulaire suivant la zone examinée. En effet, l'épaisseur peut aller de I2 à 36 microns ; les cloisons sont denses car les cellules claires sont rares, les capillaires difficilement identifiables et les hématies très peu nombreuses. Si le diamètre des alvéoles parait identique chez les foetus traités et témoins il n'en est donc pas de même en ce qui concerne la cytologie de la paroi alvéolaire. Il existe en outre, une importante surcharge glycogénique. Des granules, rarement isolés, plus souvent confluants, constituent des plages de glycogène qui s'observent au sein de la paroi d'une façon uniforme et constante. Ces granules ne sont, par contre, que rarement visibles dans la lumière alvéolaire.

Nous n'avons enfin noté, chez les animaux traités, aucun phénomène de suffusion hémorragique ou lymphatique, ni oedème, ni stase. Il semble que l'anomalie de la paroi alvéolaire corresponde à une simple densification cellulaire et à une hypocapillarisation.

5°) Le revêtement cutané (fig. 6)

Deux régions ont été examinées :

- le revêtement cutané de la partie postéro-latérale du thorax, à hauteur du diaphragme
- le revêtement cutané médian inter-scapulaire.

a) le revêtement cutané thoracique postéro-latéral

. Chez l'animal témoin : le revêtement, épidermique, dermique et hypodermique jusqu'au plan musculaire sousjacent, a une épaisseur de 600 microns. L'épithélium lui-même a une épaisseur de 36 microns.

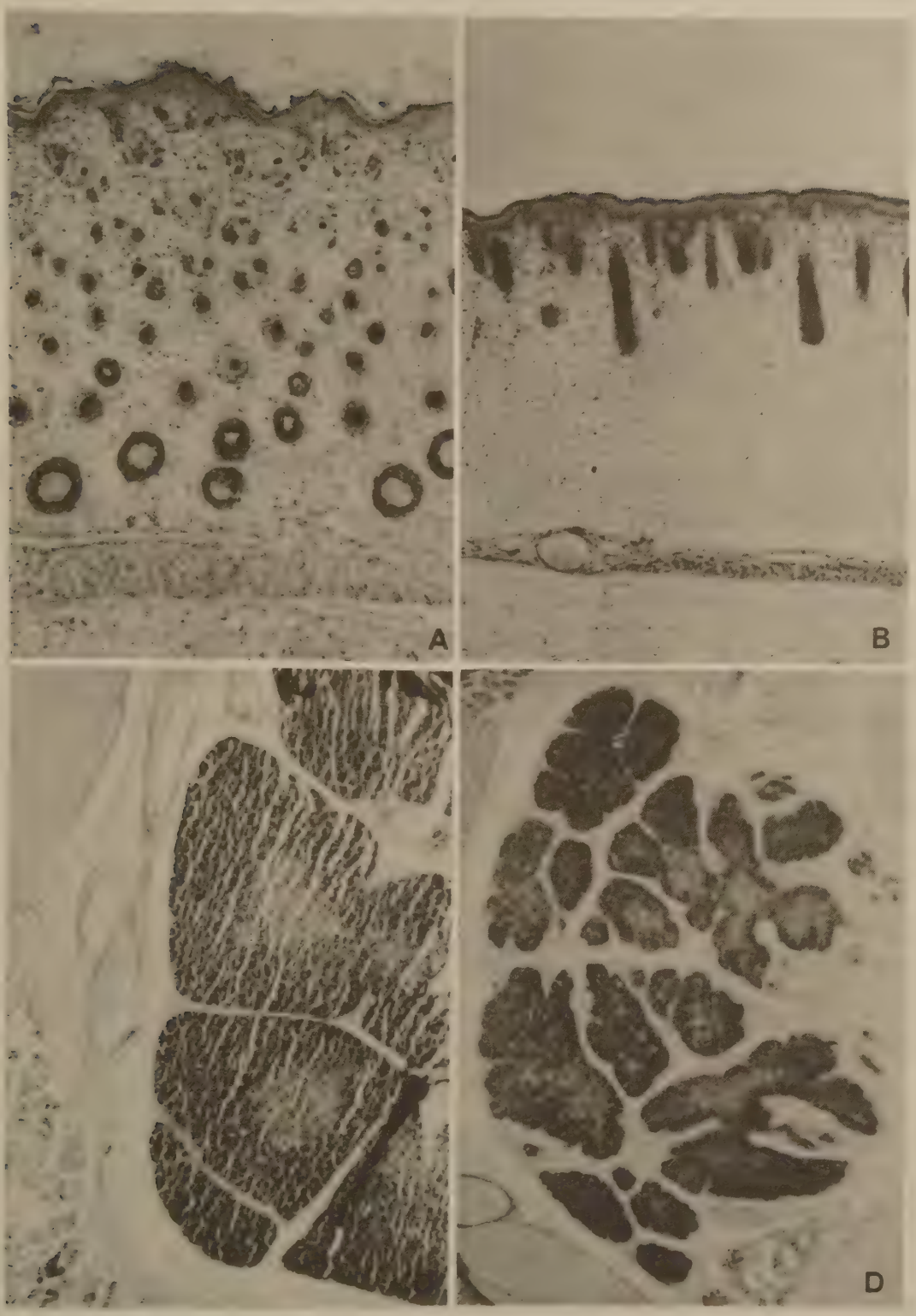


Figure 6 - PAS - Hémalun

A - Revêtement cutané - animal témoin

B - Animal traité : amincissement du derme avec diminution des éléments pilaires

C - Thymus - animal témoin

D - Thymus - animal traité - atrophie considérable des lobes thymiques

. Chez l'animal traité : l'épaisseur de la même zone n'atteint que 400 à 500 microns. Celle de l'épithélium est d'environ 35 microns. Il y a une disparition complète des annexes pilo-sébacées. C'est ainsi que, sur des coupes de IO microns d'épaisseur, 1 mm de surface cutanée renfermera 30 à 35 formations pilaires chez le témoin et simplement 3 à 5 chez le traité.

b) Le revêtement cutané médian interscapulaire

. Chez l'animal traité : on retrouve l'atrophie partielle des revêtements dermo-hypodermiques. Sur les préparations de cette région nous avons étudié la graisse sous-cutanée. Au point de vue épaisseur et étendue il existe une involution de 50 % du tissu graisseux. Sur le plan cytologique, on note des lobules d'adipocytes adultes disposés en nappe, séparés par de fines cloisons conjonctivo-vasculaires. Ces éléments ne présentent jamais de micro-vacuolisation. Les adipocytes présents sont constitués par des cellules globulaires, à noyaux repoussés vers la périphérie, à cytoplasme occupé par une unique et très volumineuse vacuole.

. Chez l'animal témoin : les lobules sont beaucoup plus volumineux, séparés par des cloisons fines, identiques à celle de l'animal traité. Les adipocytes ont un cytoplasme micro-vacuolisé, chaque cellule comptant une trentaine de vacuoles indépendantes.

6°) Le thymus (fig. 6)

. Chez l'animal témoin les lobules sont volumineux, de forme polyédrique, séparés par des cloisons conjonctives grêles. Chaque lobule mesure de 800 à IOOO microns de diamètre et la médullaire de 300 à 400 microns. La densité cellulaire de la corticale est importante. On note un nombre relativement élevé de mitoses.

. Chez l'animal traité, les lobules sont nettement moins volumineux ; les cloisons paraissent plus larges. Chaque lobule mesure

de 300 à 600 microns de large, la médullaire a un diamètre variant entre I40 et 250 microns. Les mitoses sont absentes, aucune enclave glycogénique, aucun corpuscule de Hassal ne sont visibles chez le foetus témoin ou traité.

7°) La thyroïde (fig. 7)

. Chez l'animal témoin, les vésicules se représentent d'une façon uniforme dans le tissu conjonctivo-vasculaire. Elles ont 30 à 90 microns de diamètre. Leur lumière est bien visible, limitée par un épithélium cubique ou pavimenteux. On observe des flots compacts dépourvus de lumière. Il existe environ 7 vésicules pour 3 îlots. Chacune des vésicules renferme une colloïde PAS positive, basophile, contenant des vacuoles de résorption périphérique dont le diamètre est important.

. Chez l'animal traité, les vésicules ont un diamètre réduit, de 30 à 50 microns. Leur lumière renferme très peu de colloïde toujours basophile. L'épithélium vésiculaire est de type prismatique haut. Les îlots pleins sont nombreux et, contrairement à ce que l'on observe chez les témoins, on ne trouve qu'une vésicule pour 8 à IO îlots. Ces images correspondent à une hyperactivité thyroïdienne.

8°) Le tissu nerveux

Nous avons étudié les hémisphères cérébraux, le cervelet, la moelle épinière cervicale, thoracique et lombaire, les ganglions rachidiens. Que ce soit sur coupe médio-saggitale du cerveau ou sur coupe transversale de la moëlle nous n'avons jamais trouvé de lésion neuronale. Nous n'avons jamais observé ni de gonflement aigu avec chromatolyse nucléaire, ni de liquéfaction avec pycnose et lyse nucléaire, ni de nécrose de coagulation. La maturation cérébrale nous a paru identique pour les animaux traités et témoins.

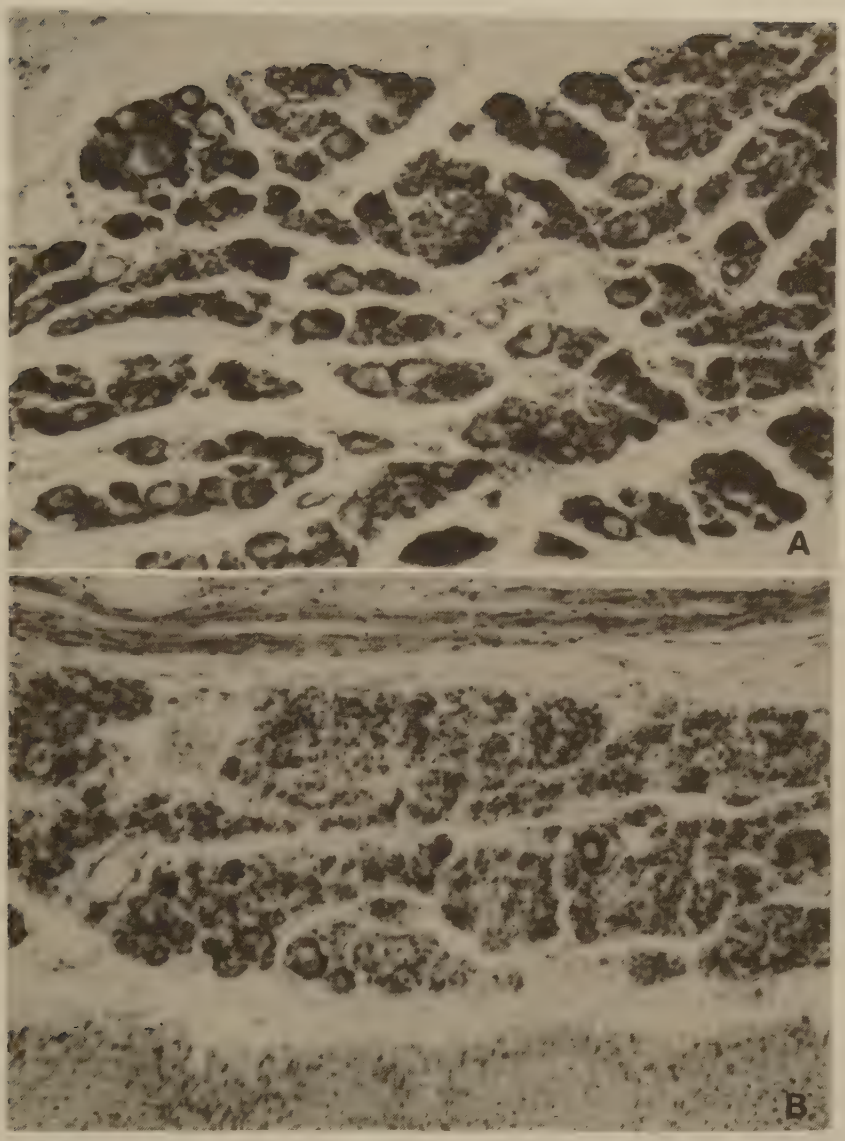


Figure 7 - PAS - Hémalun

A - Thyroïde - animal témoin

Les vésicules à épithélium cubique sont riches en colloïde

B - Thyroïde - animal traité

Diminution de la charge en colloïde des vésicules à épithélium cylindrique

9°) L'hypophyse

Grâce aux coupes médio-saggitales du cerveau nous avons pu faire une étude cytologique non systématique de l'hypophyse. En dehors des réactions d'identification type tétrachrome d'Herlant, dont l'étude est en cours, nos résultats nous permettent simplement de noter que l'hypophyse des animaux traités parait renfermer un nombre de cordons et de cellule inférieur à celui observé chez le témoin. La réaction du PAS n'a pas permis de montrer une augmentation de cellules positives à cette réaction chez l'animal traité.

IO°) Le placenta

On est frappé par l'existence dans les placentas de foetus traités, de zones de nécrose ischémique, totalement aseptiques, localisées entre la couche de cellules déciduales vraies et les villosités foetales. Ces zones sont le siège d'un processus de cytolyse intéressant en premier lieu le cytoplasme puis se poursuivent par des phénomènes de caryorrhexis. Ce processus aboutit à la différenciation de plages étendues, constituées de fantômes cellulaires.

Si chez lee foetus témoins, ces images sont retrouvées, elles restent très localisées. Chez les foetus traités elles forment au contraire une véritable bande presque continue, séparant la caduque, des franges externes villositaires. Dans ces zones d'involution cytologique persistent de très rares formations vasculaires à lumière béante dont la paroi est constituée par de volumineuses cellules de structure plasmodiale formant un revêtement discontinu.

Nous n'avons jamais noté de dépôts de substance fibrinoïde ou cellulaire après coloration au P.A.S.

Au niveau des placentas étudiés les vaisseaux artériels du chorion n'ont montré aucune altération.

Nos prélèvements ayant porté sur des placentas séparés de leur zone d'implantation, les vaisseaux maternels n'ont malheureusement pas pu être examinés.

IV - DISCUSSION

De cette étude biométrique et histologique nous retiendrons un certain nombre de faits.

. Sur le plan biométrique

Nous avons constaté une diminution associée de la taille et du poids des animaux traités. Pour les membres, cette diminution porte essentiellement sur les diaphyses des os longs. Les épiphyses, au contraire, sont peu touchées. Ceci confirme une donnée classique, selon laquelle le développement des épiphyses est un bon signe de maturité, alors que la taille n'est pas un critère valable. Quel que soit le viscère étudié, le poids est toujours diminué, approximativement, dans les mêmes proportions. Seul le cerveau fait exception ; son poids, en valeur relative, est augmenté par rapport à celui du corps.

. Sur le plan histologique

La plupart des données classiques décrites dans l'hypotrophie humaine sont retrouvées :

1) La maturation des tissus étudiés est normale ; en particulier au niveau du rein

2) Il n'y a pas de lésion histologique majeure au niveau des organes et en particulier au niveau du cerveau.

3) Il existe une hypotrophie nette du foie, du thymus et des poumons.

4) La graisse sous-cutanée est très réduite

5) Le glycogène hépatique a disparu

6) La constatation d'une diminution des érythroblastes au niveau du foie, est à rapprocher des observations de STOCK qui a décelé chez les nouveaux-nés hypotrophiques une polyglobulie.

Un certain nombre d'autres faits ont retenu notre attention.

. La surcharge glycogénique de la plupart des tissus, en particulier osseux et pulmonaires, qui contraste avec la déperdition glycogénique du foie.

. L'hyperactivité thyroïdienne.

Cette étude histologique et surtout histo-chimique reste très incomplète. Plusieurs réactions seraient essentielles à réaliser pour préciser le mécanisme des modifications observées. Ceci sera l'objet d'un travail ultérieur actuellement en cours.

INTERPRETATION DES RESULTATS

Les effets circulatoires de l'oxygène apparaissent lorsque la PpO2 dans le sang devient supérieure à celle régnant dans les tissus.

- Les frères DE CYON ont montré en I882 que l'hyperbarisme entraîne une hypertension artérielle (9).

- SHILLING en I934 décrit la baisse du débit cardiaque en atmosphère hyperbare (57)

Mais c'est surtout l'effet vaso-constricteur de l'oxygène hyperbare qui a été étudié sur la plupart des organes.

- VON VIVENOT (6I) puis CUSIK et coll. (8) décrivent la vaso-constriction rétinienne.

-DAUTREBANDE et HALDANE (IO),KETTY et SCHIMIDT (26) mettent en évidence la chute du débit cérébral tandis que JOHANSEN confirme l'augmentation de la résistance vasculaire cérébrale (25).

- RENNIE et coll. décrivent la vaso-constriction rénale (53).

- LAMBERSTEN montre que les vaisseaux coronariens, au même titre que les autres fibres vasculaires lisses, n'échappent pas aux efets vaso-constricteurs de l'oxygène à haute pression (28).

- BIRD et TELFER mettent en évidence le parallélisme existant entre l'augmentation de la pression en oxygène et la baisse du débit musculo-cutané. Ils attribuent ce phénomène à la vaso-constriction (3).

- PANIGEL enfin étudie l'action de l'oxygène sur les vaisseaux de placentas perfusés in vitro. Il démontre son action vaso-constrictrice sur les vaisseaux ombilicaux et placentaires (47)

- BERGOFSKY, enfin, a dressé la hiérarchie de la sensibilité des circulations locales à l'augmentation de la PpO2. Le territoire le plus sensible est celui du cerveau (2).

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature, la description de l'action de l'oxygène hyperbare sur les vaisseaux utéro-placentaires. Cependant tous les territoires réagissant à l'augmentation de la PpO2, par une vaso-constriction, il est peu vraisemblable que le territoire utéro-placentaire fasse exception. Les travaux de MORISHIMA et coll., de MOTOYAMA et coll (4I, 42) rendent cette hypothèse très probable. MOYOTAMA et coll. montrent que, chez la brebis, une hyperventilation maternelle exagérée entraîne une diminution rapide de la PpO2 dans le sang foetal, MORISHIMA et coll réalisent une hyperventilation chez des cobayes gravides, celle-ci entraîne :

- chez la mère, une alcalose avec chute de la PpCO2
- chez le foetus, une acidose avec une augmentation de la PpCO2, les nouveaux-nés naissent déprimés. Ces phénomènes évoquent une souffrance foetale par anoxie qui n'est explicable que par l'effet vaso-constricteur de l'oxygène. De plus, les auteurs remarquent qu'à la laparotomie pour

césarienne, les cornes utérines sont beaucoup plus pâles que normalement. Il est intéressant de constater que les mêmes phénomènes ont été décrits au cours de césariennes chez des femmes exagérément oxygénées, par deux groupes d'auteurs, MOYA et coll. d'une part (43), LUMBEY et coll. d'autre part (35).

A la lumière de ces travaux, il ne nous parait pas déraisonnable d'admettre que l'oxygène hyperbare diminue la circulation placentaire. Cette diminution, lorsqu'elle est répétée pendant toute la durée de la gestation, entraînera une hypotrophie foetale.

Cependant l'effet cytotoxique de l'oxygène hyperbare peut être lui aussi en cause dans la génèse de nos hypotrophies expérimentales. Plusieurs faits laissent penser que, si cet effet joue un rôle dans notre expérimentation, il est probablement secondaire :

I°) Pour que l'oxygène ait une action cytotoxique sur le foetus, il faut qu'il passe la barrière placentaire en quantité anormale. Or, il semble bien, d'après les différentes recherches que nous avons citées plus haut, que lorsque la PpO2 dépasse certaines limites dans le sang maternel, il se produise une diminution du passage d'oxygène vers le foetus. Cette diminution est due à la vaso-constriction utéro-placentaire.

2°) Une étude des doses cytotoxiques de l'oxygène hyperbare a été faite chez le chien par MARGOLIS et BROWN (37). Selon ces auteurs, les lésions cytotoxiques n'apparaissent que si les animaux sont soumis à une pression de 3 atmosphères pendant au moins 4 heures. Dans notre expérimentation nous sommes loin de ces doses puisque la pression utilisée n'est que de deux atmosphères et la durée d'exposition varie entre 1 heure et 2 heures.

3°) Deux groupes de chercheurs ont étudié l'action foetale de l'oxygène hyperbare administré à la mère pendant la gestation. Ils s'intéressaient, non pas à l'effet vasculaire, mais à l'action cytotoxique.

FUJIKARA, maintenant pendant I5 heures consécutives, des lapines gravides en atmosphère hyperbare, obtient dans 7 % des cas, une fibroplasie rétro-lentale (I5). La durée d'exposition est évidemment très différente dans cette expérimentation et dans la notre. D'ailleurs, PATZ et coll. refaisant l'expérience chez des rats, avec une durée d'exposition réduite à 6 heures, ne retrouvent aucune lésion oculaire (48).

FERM expose pendant 2 à 3 heures des cobayes gravides à des pressions d'oxygène, montant, par paliers, de 3 à 4 atmosphères. Il obtient ainsi un petit nombre de malformations congénitales des foetus : hernies ombilicales, exencéphalie, spinabifida, absence de membres. Ces malformations sont probablement dues à l'action cytotoxique de l'oxygène qui, dans ce type d'expérience, arrive à passer la barrière placentaire. Ce passage nous semble explicable par le fait que les expériences se déroulent à l'extrême limite de la toxicité puisque plus du quart des animaux mis en caisson meurent avec des signes d'intoxication aigue par l'oxygène. Cette expérimentation est donc tout à fait différente, par les doses utilisées, de celle que nous avons réalisée. FERM remarque d'ailleurs qu'il n'obtient aucune malformation foetale lorsque les animaux restent en caisson pendant 3 heures à 3 atmosphères (I3). Or, là encore, nous sommes loin des doses utilisées dans nos expériences au cours desquelles nous n'avons jamais observé de signes d'intoxication aiguë par l'oxygène.

4°) S'il existait un effet cytotoxique important il est raisonnable de penser que nous aurions observé des malformations

congénitales des foetus. De plus, étant donné l'extrême sensibilité du tissu nerveux à l'oxygène, il est probable qu'un effet cytotoxique moins important aurait entraîné au moins des lésions histologiques du cerveau. Or, nous n'avons trouvé aucune lésion de ce type chez les foetus traités.

CONCLUSION

Au terme de ces recherches expérimentales, on peut donc penser que nos hypotrophies foetales ont été obtenues par déclenchement d'une ischémie périodique du placenta. Ceci constitue la confirmation expérimentale d'un fait unanimement pressenti par les obstétriciens : l'importance de la circulation placentaire dans la croissance foetale, fait qui est en accord avec nos résultats de mesure de débit placentaire dans les grossesses à "Haut risque foetal".

BIBLIOGRAPHIE

1) - BARRY L.W. - The effects of inanition in the pregnant albino rats, with special reference to the changes in the relative weights of the various parts, systems and organs of the offsprings.

(Thèse de l'Université de Minnesota, I9I9)
Contr. Embryol. Carneg. Instn., I920, 11, 9I-I36

2) - BERGOFSKY EH., BERTUN P., Response of regional circulations to hyperoxie.
J. appl. Physiol., I966, 2I0, 567-572

3) - BIRD A.D., TELFER A.A.M. - Effet de l'02 hyperbare à une ou deux atmosphères sur le débit sanguin de l'avant-bras au repos.

Surg. Gynec. Obstet., I966, 260, 269

4) - BLACK J. - Low birth weight dwarfism

Arch. Dis. Childh., I96I, 36, 633-644

5) - BRUMBY P.J. : Heredity

I960, I4, I.

6) - BUTLER W.H., WIGGLESWORTH J.S. - The effects of aflatoxin B-1 on the pregnant rat.

Brit. J. exp. Path., I966, 47, 242-247

7) - CAMPBELL R.M., INNES I.R., KOSTERLITZ H.W. - Some dietary and hormonal on maternal, foetal and placental weights in rats.

J. Endocr., I953, 9, 68-75

8) - CUSICK P.L., BENSON O., BOOTHEY W.M. - Effect of high concentrations of oxygen on the retinal vessels.

Proc. Mayo. Clin., I940, I5, 500-502

9) - CYON (E. de) - L'action des hautes pressions atmosphériques sur l'organisme animal

C.R. Acad. Sci., I882, 94, 494-496

I0) - DAUTREBANDE J., HALDANE J.S. - The effects of respiration of oxygen on breathing and circulation

J. Physiol., I92I, 55, 296-299

II) - ECKSTEIN P., Mc KEOWN T., RECORD R.G. - Variation in placental weight according to litter size in the guinea-pig

J. Endocr., I955, I2, I08-II4

I2) - ESSENBERG J.M., SCHWIND J.V., PATRAS A.R. - The effect of nicotine and cigarette smoke on pregnant femels albino rats and their offsprings

J. Lab. et Clin. Med., I940, 25, 708

I3) - FERM H. - Teratogenic effects of hyperbaric oxygen

P.S.E.B.M., I964, II6, 975-976

I4) - FRIEDMAN E.A., SACHTLEBEN M.R. - Placental oxygen consumption in vitro;I. vaseline studies

Amer. J. Obstet. Gynec., I960, 79, I058-I069

I5) - FUJIKARA T. - Retrolental fibroplasis and prematurity in newborn rabbits induced by maternal hyperoxia.

Amer. J. Obstet. Gynec., I964, 90, 854

I6) - FUJIKARA T., NEIMAN W.H. - Birth-weight, gestational age and type of delivery in rhesus monkeys.

Amer. J. Gynec. Obstet., I967, 97, 76-80

I7) - GRUENWALD P. - Chronic foetal distressand placental insufficiency

Biol. neonat., I963, 5, 2I5-265

I8) - GRUENWALD P. - Deprivation of the human foetus in diagnosis and treatment of foetal disorders

K. Adamson, édit., New York, I967, p.1-I4

I9) - GRUENWALD P. - Growth of the human foetus
Amer. J. Obstet. Gynec., I966, 94, II2-II32

20) - HAMMOND J. - Fertilisation of rabbit ove in relation to time , method of controlling litter size,duration of pragnacy and weight of young at birth

J. exp. Biol., I934, 11, I40-I6I

2I) - HEWITT D., STEWART A. - Oxford child health survey : study of influence of social and genetic factors on infant weight

Human Biol., I952, 24, 309-3I9

22) - HUNTER G.L. - The maternal influence on size in sheep

J. Agri. Sci., I956, 48, 36-60

23) - IBSEN H.L. -

J. exp. Zool., I928, 5I, 5I

24) - JOST A. - Facteurs endocriniens du développement foetal
Triangle, I962, 5, I87-I93

25) - JOHANSEN K. - Regional distribution of circulating blood during submersion asphyxie in the duck

Acta physiol., I964, 62, 1-9

26) - KETY S.S. - SCHMIDT C.F. - The effects of altered arterial tension of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men

J. clin. Invest., I948, 27, 484

27) - LACOMME M., LEWIN D. - Sur la mortalité périnatale
Maternité, I96I, IO, 29-38

28) - LAMBERSTEN C.J. - Physiological effects of oxygen inhalation at high partial pressure.
National Aca. of Sci., Nat. Research Council, Washington, édit., I966, I2-20

29) - LAWSON E., MALINAS Y. - Insuffisance pondérale du foetus à terme
Maternité, I967, I6, 2I2-222

30) - LECLERT A.M. - Contribution à l'étude de l'oxygène hyperbare ; à propos de sa toxicité sur le rein chez l'animal.
Thèse, Bordeaux, I967

3I) - LENNER A. -
Acta. obstét. gynec. scand., I943, 24, I6

32) - LIGGINS G.C., KENNEDY P.C. - Effects of electrocoagulation of the foetal lamb hyposis on growth and development
J. Endocr., I968, 40, 37I-38I

33) - LOVE E.J., KINCH R.A.H. - Factors influencing the birth-weight in normal pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec., I965, 9I, 342

34) - LOWREY G.H. et coll. - Early diagnostic criteria on congenital hypothyroidism : a comprehensive study of 49 cretins
Amer. J. Dis. Child., I958, 96, I3I-I43

35) - LUMBEY J., RENON P., NEWMAN W., WOOD C. - Hyperventilation in obstetrics
Amer. J. Obstet. Gynec., I969, I03, 847-855

36) MAGNIN M. - La pathologie de l'endomètre dans les vasculopathies de la grossesse. En colloque de l'union médicale de la Méditerranée latine
Masson et Cie, édit., Paris, I968

37) - MARGOLIS G., BROWN I.W.
Science, I966, I5I, 466

38) - Mc LAREN A., MICHIE D. - Control of prenatal growth in mammala
Nature, Lond., I960, I87, 363-365

39) - Mc KEOWN T., RECORD R.G. - Observations on foetal growth in multiple pregnancy in man
J. Endoc., I952, 8, 386-40I

40) - Mc KEOWN T., RECORD R.G. - Influence of prenatal environment on correlation between birth-weight and parental height
Amer. J. human Genet., I954, 6, 457-463

4I) - MORISHIMA H.O., MOYA F., BOSSERS A.C., DANIEL S.S. - Adverse effects of maternal hypocapnes newborn guinea-pig
Amer. J. Obstet. Gynec., I964, 88, 524-529

42) - MOTOYAMA E.K., RIVARD G., ACHESON F.M., COOK C.D. - The effect of changes in maternal blood gases and pH on the oxygenation of foetal mamb : intrauterine dangers to the foetus
Excerpta med. Found., edit., Amsterdam, I969, Un vol., 94

43) - MOYA F., MORISHIMA H.O., SHNIDER S.M., JAMES C.S. - Influence of maternal hyperventilation on the newborn infant.
Amer. J. Obstet. Gynec., I965, 9I , 76-84

44) - NARBOUTON R., MICHELIN J.M., ALLISON F., ROSSIER A. - Les enfants de faible poids de naissance nés à terme ou près du terme

45) - OUNSTED M., OUNSTED C. - Maternal regulation of intra-uterine growth
Nature, Lond., I966, 2I2, 995-997

46) - PAGE E.W. - Human foetal nutrition and growth
Amer. J. Obstet. Gynec., I969, I04, 378

47) - PANIGEL M. - Action des gaz respiratoires dissous sur la vasomotricité des vaisseaux du cordon ombilical maintenu en survie par perfusion
Hôpital, Paris, I963, 743 bis, 775

48) - PATZ A. et coll. - Oxygen studies in retrolental fibroplasie. Production of microscopic changes of retrolental fibroplasia in experimental animals
Amer. J. Ophtal., I953, 36, I5II-I522

49) - PAYNE P.R., WHEELER E.F. - Comparative nutrition in pregnancy
Nature, I967, 2I5, II34-II36

50) - PAYNE P.R., WHEELER E.F. - Growth of the foetus
Nature, I967, 2I5, 849-850

5I) - PIGEAUD H., CHARVET F., FOURNIE G. - Action des anomalies et lésions placentaires sur le développement du foetus in utero
J. Méd. LYON, I958, 39, 429-437

52) - PURSER A.F., YOUNG G.B. - In agricultural Research Council, I963, p. I5, Edinburgh

53) - RENNIE D.W., KINOZ F.G. - Effects of oxygen at high pressure ambiant on blood flow and oxygen consumption of the kidney
J. appl. Physiol., I964, I9, I095-I099

54) - ROOT A. - Growth hormone
Pediatrics, I965, 36, 940-950

55) - ROOSSIER A., PINAUD M.F. - Le nanisme intra-utérin idiopathique
Ann. Méd., I967, 43, 635-640

56) - SCHOENECK F.J. - Cigarette smoking in pregnancy
J. Med., New York, I94I, 4I, I945

57) - SHILLING S., HAMKINS, HANSEN - The influence of increased barometric pressure on the pulse, rate and arterial blood pressure

Nav. Ed. Bull., I936, 34, 30

58) - STEWART A.F. - Organophosphorus cholinestaere inhibitors and foetal development

Amer. J. Obstet. Gynec., I966, 96, II48

59) - TREMBLAY P.C., SYLBUSKI S., MAUGHAN G.B. - Role of the placenta infoetal malnutrition

Amer. J. Obstet. Gynec., I965, 9I, 589

60) - VENGE O. -

Acta zool., Stockholm, I950, 3I, 1

6I) - Von VIVENOT R. - Uber die Veränderungen in arteriellen Stromgeboten unter dem Einfluss des verstärkten Luftdruches

Virchows Arch. path. Anat., I965, 34, 5I5-59I

62) - WALLACE L.R. -

J. Physiol., Lond., I945, I04, 34

63) - WALTON A., HAMMON D.J. - The maternal effects on growth and conformation en Shire horse-Shetland pony crosse

Proc. roy. Soc. B Series, I938, I25, 3II-335

64) - WIGGLEWORTH J.S. - Foetal growth retardation

Brit. Med. Bull. I966, 22, I3-I5

65) - WIGGLEWORTH J.S. - Pathological and experimental aspects of foetal growth retardation

Proc. roy. Soc. Med., I967, 60, 879-88I

66) - WILKIN P. - Pathologie du placenta. Etude clinique et anatomique

Masson et Cie, édit., Paris, I965

TABLE DES MATIERES

	Page
PREMIER CHAPITRE - Généralités	1
DEUXIEME CHAPITRE - Facteurs d'hypotrophie foetale	5
A - Facteurs maternals	6
1°) Affection maternelle	6
2°) Facteurs socio-économiques et constitutionnels	6
B - Facteurs foetaux	I2
C - Facteurs annexiels	I4
D - L'hypotrophique physiologique	I4
Conclusion	I5
TROISIEME CHAPITRE - Physiopathologie	I6
QUATRIEME CHAPITRE - Travaux personnels	23
Base de nos travaux expérimentaux	24
Matériel	26
Méthodes	26
Résultats - clinique	27
- biométriques et histologiques	30
Discussion	40
Interprétation des résultats	4I
CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE	46

Vu, le Président de Thèse

Professeur A. PONTONNIER

Vu et Permis d'imprimer

Toulouse, le I7.4.70

Le Doyen,

Président du Conseil Transitoire de Gestion

G. LAZORTHES